

Aus der II. Medizinischen Klinik  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,  
Abteilung für Pneumologie  
Leiter: Prof. Dr. R. Ferlinz

---

**Die Wertigkeit der Bestimmung  
des Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)  
bei der Beurteilung eines  
Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Stefan Braun  
aus Worms

---

Mainz 1985







Aus der II. Medizinischen Klinik  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,  
Abteilung für Pneumologie  
Leiter: Prof. Dr. R. Ferlinz

DIE WERTIGKEIT DER BESTIMMUNG  
DES ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME (ACE)  
BEI DER BEURTEILUNG EINES  
ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

STEFAN BRAUN  
aus Worms

Mainz 1985

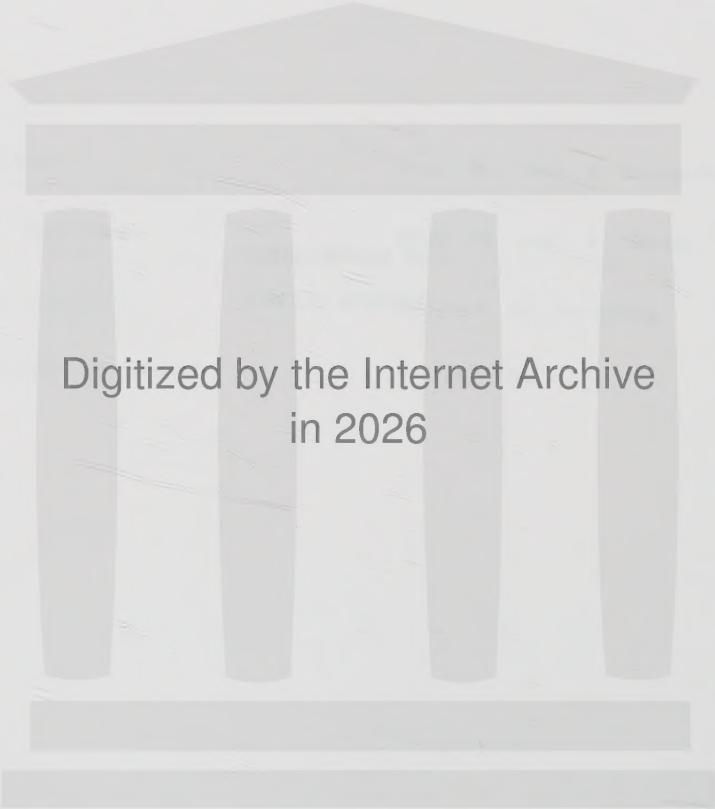
Dekan: Prof. Dr. med. J. Michaelis

1. Gutachter: Prof. Dr. med. V. Schulz

2. Gutachter: Dr. med. H. Steppling

Tag der Promotion: 17. 12. 1985

## MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554405\\_0098](https://archive.org/details/IA41554405_0098)

|       |                                                                                                                                                                                                           |         |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1.    | Einleitung und Fragestellung                                                                                                                                                                              | 1 - 5   |
| 2.    | Material und Methode                                                                                                                                                                                      | 6       |
| 2.1   | Patientengut und technische Hilfsmittel                                                                                                                                                                   | 6 - 8   |
| 2.2   | Substanzen und Lösungen                                                                                                                                                                                   | 8 - 10  |
| 2.3   | Technische Hilfsmittel zur ACE-Bestimmung                                                                                                                                                                 | 10      |
| 2.4   | Methoden                                                                                                                                                                                                  | 10      |
| 2.4.1 | Qualitätskontrolle                                                                                                                                                                                        | 10 - 11 |
| 2.4.2 | Gewinnung von Venenblut                                                                                                                                                                                   | 11      |
| 2.4.3 | Methode zur ACE-Aktivitäts-Messung                                                                                                                                                                        | 11 - 16 |
| 2.4.4 | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                     | 17      |
| 2.4.5 | Meßwerte                                                                                                                                                                                                  | 18      |
| 2.5   | Kontrollgruppe                                                                                                                                                                                            | 18      |
| 3.    | Ergebnisse                                                                                                                                                                                                | 19      |
| 3.1   | Normalbereich des Serum-ACE-Spiegels                                                                                                                                                                      | 19 - 20 |
| 3.2   | Serum-ACE-Werte                                                                                                                                                                                           | 21      |
| 3.2.1 | ACE-Mittelwerte<br>(Mittelung aller ACE-Werte eines Patienten)                                                                                                                                            | 21      |
| 3.2.2 | ACE-Kontrollen nach 24 und 72 Stunden                                                                                                                                                                     | 22 - 26 |
| 3.2.3 | Serum-ACE-Spiegel im zeitlichen Verlauf                                                                                                                                                                   | 26 - 28 |
| 3.3   | Serum-ACE-Aktivität im Vergleich zu Parametern,<br>die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung<br>bei ARDS widerspiegeln                                                                           | 29      |
| 3.3.1 | Serum-ACE-Mittelwerte im Vergleich zu Parametern,<br>die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung<br>bei ARDS widerspiegeln                                                                         | 29 - 30 |
| 3.3.2 | Erste ACE-Kontrolle nach 24 Stunden im Vergleich<br>zu Parametern, die üblicherweise die Schwere der<br>Lungenschädigung bei ARDS widerspiegeln                                                           | 30 - 31 |
| 3.3.3 | Signifikanzvergleich                                                                                                                                                                                      | 32      |
| 3.4   | Untersuchungsergebnisse, aufgeteilt nach den dem<br>ARDS vorangehenden Krankheitsbildern                                                                                                                  | 33      |
| 3.4.1 | Vergleich der durchschnittlichen ACE-Werte und der<br>Lungenfunktionsparameter zwischen verschiedenen<br>dem ARDS vorangehenden Krankheitsbildern                                                         | 33 - 34 |
| 3.4.2 | Vergleich der ersten Kontrollwerte und der Lungen-<br>funktionsparameter (erste Kontrollwerte) zwischen<br>verschiedenen dem ARDS vorangehenden Krank-<br>heitsbildern                                    | 34 - 35 |
| 3.4.3 | Serum-ACE-Mittelwerte des Gesamtkollektivs<br>(Serum-ACE-Mittelwerte im Vergleich zur ersten<br>ACE-Kontrolle)                                                                                            | 36      |
| 3.5   | Serum-ACE-Aktivität im Vergleich zu Parametern,<br>die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung<br>bei ARDS widerspiegeln (dargestellt im Diagramm,<br>jeweils Überlebende und Gestorbene getrennt) | 37      |

|        |                                                                                                                                                                 |         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 3.5.1  | ACE-Mittelwerte im Vergleich zur mittleren AaDO <sub>2</sub>                                                                                                    | 37 - 38 |
| 3.5.2  | ACE-Mittelwerte im Vergleich zum mittleren pulmonalen Shuntvolumen                                                                                              | 39 - 40 |
| 3.5.3  | ACE-Mittelwerte im Vergleich zur mittleren thorako-pulmonalen Compliance                                                                                        | 41 - 42 |
| 3.5.4  | ACE-Mittelwerte im Vergleich zum mittleren inspiratorischen Spitzendruck                                                                                        | 43 - 44 |
| 3.5.5  | ACE-Mittelwerte im Vergleich zum mittleren inspiratorischen Widerstand                                                                                          | 45 - 46 |
| 3.5.6  | ACE-Mittelwerte im Vergleich zum mittleren PaO <sub>2</sub> (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> = 1,0)                                                               | 47 - 48 |
| 3.5.7  | Erste ACE-Kontrolle im Vergleich zur AaDO <sub>2</sub> (erster Kontrollwert)                                                                                    | 49 - 50 |
| 3.5.8  | Erste ACE-Kontrolle im Vergleich zum pulmonalen Shuntvolumen (erster Kontrollwert)                                                                              | 51 - 52 |
| 3.5.9  | Erste ACE-Kontrolle im Vergleich zur thorako-pulmonalen Compliance, zum inspiratorischen Spitzendruck und zum inspiratorischen Widerstand (erster Kontrollwert) | 53 - 56 |
| 3.5.11 |                                                                                                                                                                 |         |
| 3.5.12 | Erste ACE-Kontrolle im Vergleich zum PaO <sub>2</sub> (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> = 1,0) (erster Kontrollwert)                                               | 57 - 58 |
| 3.6    | ACE-Kontrolle nach 1/2 Jahr                                                                                                                                     | 58      |
| 3.6.1  | ACE-Mittelwerte im Vergleich zur ACE-Kontrolle nach 1/2 Jahr                                                                                                    | 59 - 61 |
| 3.6.2  | Erste ACE-Kontrolle nach 24 Stunden und zweite ACE-Kontrolle nach 72 Stunden                                                                                    | 62 - 66 |
| 3.6.3  | im Vergleich zur ACE-Kontrolle nach 1/2 Jahr                                                                                                                    |         |
| 4.     | Diskussion                                                                                                                                                      | 67 - 88 |
| 5.     | Zusammenfassung                                                                                                                                                 | 89 - 90 |
| 6.     | Literaturverzeichnis                                                                                                                                            |         |
| 7.     | Lebenslauf                                                                                                                                                      |         |

## 1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Unter dem akuten Atemnotsyndrom des Erwachsenen (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS) versteht man ein komplexes Krankheitsbild, welches polyätiologisch ausgelöst wird, jedoch durch ein morphologisch und pathophysiologisch einheitliches pulmonales Syndrom gekennzeichnet ist. Es wurde 1967 von Ashbaugh et al. zum ersten Mal beschrieben (2). Das Syndrom ist gekennzeichnet durch eine akut auftretende Atemnot.

Pathophysiologisch findet sich eine Abnahme der Lungendehnbarkeit (Compliance) sowie Veränderungen von pulmonaler Ventilation, Perfusion und Diffusion (77, 91).

Des weiteren findet sich regelmäßig eine pulmonal-arterielle Hypertonie (110).

Histologisch findet man bei ARDS eine Schädigung der Kapillarendothelien der Lunge, was eine erhöhte Permeabilität der alveolo-kapillären Membran zur Folge hat (30, 49, 78, 79, 100).

Trotz intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen ist eine definitive Aufklärung der Pathogenese der akuten respiratorischen Insuffizienz des Erwachsenen bis heute noch nicht gelungen.

Nach den bisherigen Erkenntnissen handelt es sich bei dem ARDS um ein pulmonales Syndrom, welches keine primäre Erkrankung der Lunge darstellt, sondern um eine pulmonale Komplikation bei einer anderen zugrundeliegenden Erkrankung des Organismus (43, 49, 111).

Neben den verschiedenen Schockformen (traumatisch, septisch, hypovolämisch, hämorrhagisch) können auch Aspiration (Mendelson-Syndrom), schwere Intoxikationen, Massentransfusion, Viruspneumonie (z. B. Influenzaviruspneumonie), schwere postoperative oder post-traumatische Verläufe, Fettembolie und die akute hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis zur akuten respiratorischen Insuffizienz des Erwachsenen führen (43, 49, 111).

Der Beginn des ARDS und gleichzeitig der führende pathogenetische Faktor ist gekennzeichnet durch eine diffuse Permeabilitätsstörung der alveolo-kapillären Membran, deren Ursache wiederum in erster Linie durch die Schädigung der Kapillarendothelzellen der Lunge verursacht wird (30, 78, 79, 100). Hierbei scheint in der Frühphase des ARDS eine zunehmende Leukozytose neutrophiler Granulozyten (PMN) in der alveolären Endstrombahn, die sogenannte pulmonale Leukostase, eine wichtige Rolle zu spielen (15, 16, 36, 87).

Deren Ursache wird in erster Linie in der Aktivierung des Komplementsystems (Faktor C3a und C5a) gesehen (10, 21, 22, 23, 37, 39, 43, 50, 54, 57, 89, 106, 117).

Der Endothelschaden führt zu einem nicht-kardial bedingten interstitiellen und intraalveolären Lungenödem (59, 77). Pathologisch-anatomisch kommt es zur Zerstörung der Pneumozyten Typ I, Surfactant-Verlusten sowie zur Ausbildung von hyalinen Membranen, Mikroembolien und Mikroatelektasen (2, 4, 41, 42, 43, 75, 91).

Die folgende schwere arterielle Hypoxie spricht im weiteren Verlauf der Erkrankung unbefriedigend auf eine Sauerstofftherapie an (4, 43, 77, 91, 111).

Die vorbeschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen erklären die schwere Funktionseinschränkung der Lunge mit Störung von Ventilation, Perfusion und Diffusion.

Die Folge ist die bereits erwähnte schwerste arterielle Hypoxie (43, 77).

Die in der Pathogenese des ARDS führende Kapillarendothelschädigung wird möglicherweise durch elastolytische Enzyme aus polymorphkernigen Granulozyten (PMN) sowie durch toxische  $O_2$ -Radikale ( $H_2O_2$ ,  $O_2^-$ ,  $\cdot OH$ ), Nebenprodukte des oxidativen Stoffwechsels der Phagozyten, bewirkt (10, 17, 22, 39, 41, 43, 53, 54, 55, 87, 89, 106, 117).

Diese Hypothese wird durch experimentelle Studien am Schaf gestützt (93).

Die Aggregation von Thrombozyten und die Freisetzung ihrer vasoaktiven Mediatoren spielen möglicherweise in der Pathophysiologie des ARDS ebenfalls eine Rolle (43, 90).

Außerdem wird eine disseminierte intravaskuläre Blutgerinnung (DIC) als Komplikation des Syndroms beobachtet (14, 43).

Auch Prostaglandine sind möglicherweise an der Pathogenese des ARDS beteiligt. Die intravaskuläre Aktivierung des Komplements wird beim Schaf von gesteigerter Prostaglandinproduktion begleitet (43).

Den Alveolarmakrophagen kommt in der Pathogenese des ARDS möglicherweise ebenfalls eine Bedeutung zu, da sie unter dem Einfluß von Lymphokinen vermehrt Komplementfaktor C3, Prostaglandine und Plasminogenaktivatoren synthetisieren (1, 39, 73, 92, 104). Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß Alveolarmakrophagen von ARDS-Patienten vermehrt gewebetoxische  $O_2$ -Radikale freisetzen (104).

Trotz moderner Intensivtherapie und -pflege ist die Mortalitätsrate bei ARDS äußerst hoch: bis 80 %, je nach untersuchtem Patientengut (2, 43, 49, 74).

Neben der Therapie der Grundkrankheit ist das Ziel der Behandlung des ARDS keine kausale Therapie, sondern eine symptomatische Korrektur der arteriellen Hypoxie und des Lungenödems mit strenger Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes, adäquater Sauerstoffzufuhr unter maschineller Beatmung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) und anderen intensivmedizinischen Maßnahmen.

So hat die vor Jahren geäußerte Hoffnung, die extrakorporelle Membranoxygenation könnte bei schwerem ARDS die Überlebenschance erhöhen (113), sich jedoch nicht bestätigt (35, 114).

Aus diesen Tatsachen heraus ergibt sich der Wunsch nach der Suche eines prognostischen Parameters, der eventuell auch über die Schwere und den Verlauf des Krankheitsbildes informieren könnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es herauszufinden, ob die Bestimmung

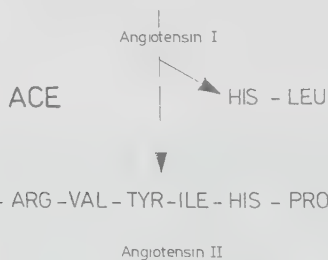
des Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) für die Beurteilung eines ARDS eine allgemeingültige Wertigkeit besitzt im Hinblick auf Entwicklung und Prognose des Krankheitsbildes.

Dieses Enzym kommt in hoher Konzentration in den pinozytotischen Vesikeln der lumenbegrenzenden Wand der Kapillarendothelzellen der Lungen vor (18, 28, 56, 82, 83, 85, 86, 88). Gerade diese Endothelien werden aber bei ARDS geschädigt, so daß sich die Frage stellt, ob das Serum-ACE im Verlauf eines ARDS als Marker-Enzym eingesetzt werden kann, das die Schwere der Lungenschädigung widerspiegeln könnte (44, 79, 101, 102, 103). So könnte man sich vorstellen, daß bei Endothelzellschädigung der Lungenkapillaren membrangebundenes Enzym (LCE = Lung converting enzyme) frei wird und so zu einer Erhöhung des Serumspiegels führt (8, 79).

Angiotensin-Converting-Enzyme ist bereits seit 1954 bekannt, als Skeggs und Mitarbeiter es erstmals aus Pferdeserum isolierten (97, 98).

Lentz et al. konnten 1956 nachweisen, daß es für die Umwandlung des Dekapeptids Angiotensin I in das blutdruckwirksame Oktapeptid Angiotensin II durch hydrolytische Spaltung des C-terminalen Dipeptids Histidylleucin verantwortlich ist (63).

ASP - ARG - VAL - TYR - ILE - HIS - PRO - PHE - HIS - LEU



Ng und Vane konnten 1967 und 1968 das für die Umwandlung verantwortliche Enzym in der Lunge lokalisieren (68, 69).

Biron et al. (1968 und 1969) und Bakhle et al. (1969) bestätigten die oben genannten Entdeckungen, daß ACE in der Lunge lokalisiert ist (7, 12, 13).

Ryan und Mitarbeiter (82) waren es schließlich, die 1972 unter Einsatz von radioaktiv markiertem Angiotensin I die Endothelzellen der Lungenkapillaren als Bildungsort nachweisen konnten. Oparil et al. und Ryan et al. zeigten, daß bereits eine einzige Lungenpassage genügt, um Angiotensin I in die biologisch aktive Form Angiotensin II umzuwandeln (71, 82).

Sander et al. (1971) und nochmals Ryan et al. (1971 und 1975) bestätigten die Lokalisation des ACE in der Endothelmembran. Sie konnten die Kalveolenhäutchen (= pinozytisches Vesikel), die sich an der Oberfläche des Endothels befinden, als Ort der Aktivität identifizieren (82, 83, 88).

Später konnte mit Hilfe von fluoreszierenden Antikörpern das ACE immunologisch in den Kalveolen von Zellmembranen der Lungengefäßendothelien nachgewiesen werden (18).

Neben dieser für das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sehr wichtigen Bedeutung wurden darüber hinaus noch weitere Funktionen des ACE aufgedeckt.

Es wird auch Kininase II bezeichnet, da der Bradykininabbau ebenfalls diesem Enzym unterliegt (79, 112). So ist es in der Lage, das Nonapeptid Bradykinin durch Spaltung in 3 Dipeptide und ein Tripeptid zu inaktivieren (26, 27, 46, 99) und in die Struktur der  $\beta$ -Kette des Insulins verändernd einzugreifen (Bing et al., 1970, 1971).

## 2. MATERIAL UND METHODE

### 2.1 Patientengut und technische Hilfsmittel

In die Studie wurden 34 Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS), 12 Frauen und 22 Männer, aufgenommen.

Es handelte sich dabei um Patienten der Internen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Mainz.

Das mittlere Alter der Patienten betrug  $52,2 \pm 11,0$  Jahre, die Altersspanne reichte von 22 bis 76 Jahre.

Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug  $15,8 \pm 5,6$  Tage (3 bis 43 Tage).

In der Gruppe der Überlebenden waren 8 Frauen und 9 Männer mit einem Durchschnittsalter von  $46,6 \pm 15,0$  Jahren, deren Altersspanne von 22 bis 74 Jahre reichte.

Die Untersuchungsdauer, die dem Aufenthalt auf der Intensivstation entsprach, betrug bei diesen Patienten  $14,8 \pm 7,1$  Tage (7 bis 37 Tage).

Von den 34 untersuchten Patienten sind 17 Patienten, 4 Frauen und 13 Männer, verstorben, wobei als Todesursache in erster Linie das akute Lungenversagen angesehen werden muß.

Das mittlere Alter dieser Patienten betrug  $54,1 \pm 12,5$  Jahre mit einer Altersspanne von 26 bis 76 Jahren.

Die Verweildauer dieser Patienten betrug durchschnittlich  $16,8 \pm 12,6$  Tage (3 bis 43 Tage) bis zum Exitus letalis.

Die Diagnose ARDS wurde nach den folgenden Kriterien gestellt:

- Bei allen Patienten war keine pulmonale oder kardiale Vorerkrankung bekannt,
- es lag eine Grunderkrankung vor, die erfahrungsgemäß zu einem ARDS führen kann,

- alle Patienten boten die charakteristischen radiomorphologischen Veränderungen der Lunge mit bilateralen diffusen alveolären Verschattungen.
- eine bestehende arterielle Hypoxie ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ) konnte durch nasale Sauerstofftherapie nicht ausgeglichen werden; in allen Fällen war eine kontrollierte, volumengesteuerte Beatmung erforderlich.

Dem akuten Lungenversagen lagen die folgenden Vorerkrankungen zugrunde:

Akute Pankreatitis (n=6), Intoxikation (n=8), Aspirationspneumonie (n=7), Volumenmangelschock (n=6), Pneumonie (n=4) und Sepsis (n=3).

Verstorben sind alle Patienten mit einer akuten Pankreatitis, zwei Patienten mit einer Intoxikation (25 %), zwei Patienten mit einer Aspirationspneumonie (29 %), vier Patienten mit Volumenmangelschock (67 %), zwei Patienten mit einer Pneumonie (50 %) und ein Patient mit einem septischen Krankheitsbild (33,3 %).

Bei allen Patienten, die mit dem Servo-Ventilator 900 B der Firma Siemens-Elema, Schweden, kontrolliert beatmet werden mußten, wurden täglich folgende Parameter bestimmt: Herzfrequenz und Blutdruck, Atemzugvolumen (ml), Atemfrequenz (l/min), Atemminutenvolumen (L/min), inspiratorischer Spitzendruck ( $\text{cmH}_2\text{O}$ ),  $\text{F}_1\text{O}_2$  (%), Inspirationsdauer (%), Pausendauer (%), inspiratorischer Widerstand ( $\text{cmH}_2\text{O/L/s}$ ), endexpiratorischer Druck ( $\text{cmH}_2\text{O}$ ) und thorako-pulmonale Compliance ( $\text{ml/cmH}_2\text{O}$ ).

Diese Werte wurden an der Beatungsmaschine abgelesen. Mit einem lung mechanics calculator 940 der Firma Siemens-Elema, Schweden, wurde die thorako-pulmonale Compliance fortlaufend am beatmeten Patienten in Rückenlage gemessen. Die tägliche Blutanalyse zur Messung des aktuellen  $\text{PaO}_2$  (mmHg) und  $\text{PaCO}_2$  (mmHg) sowie des  $\text{PaO}_2$  und  $\text{PaCO}_2$  nach 15minütiger reiner  $\text{O}_2$ -Beatmung wurde mit dem pH/Blood Gas Analyzer 413 der Firma Instrumentation Laboratory vorgenommen.

Schließlich wurde die pulmonale Shuntperfusion ( $\dot{Q}_S/\dot{Q}_t$ ) mittels der Nomogramme von Nunn (70) annäherungsweise bestimmt, wobei die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ) in einem Koordinatenkreuz gegen den alveolären Sauerstoffpartialdruck ( $P_{A}O_2$ ) aufgetragen wurde.

Dabei wurde  $P_{A}O_2$  durch die Gleichung

$$P_{A}O_2 \text{ (mmHg)} = P_{\text{Baro}} \text{ (mmHg)} - P_{a}CO_2 \text{ (mmHg)} - 47 \text{ mmHg (F}_{I}O_2=1,0)$$

und die  $AaDO_2$  durch die Gleichung

$$AaDO_2 \text{ (mmHg)} = P_{A}O_2 \text{ (mmHg)} - P_{a}O_2 \text{ (mmHg)} \quad (F_{I}O_2=1,0)$$

bestimmt.

Alle 48 Stunden wurde bei den Patienten Blut zur ACE-Bestimmung entnommen.

Das Blut wurde sofort zentrifugiert (Zentrifuge Typ UJO der Firma Martin Christ), das so gewonnene Serum tiefgefroren und bei  $-18^{\circ} \text{C}$  aufbewahrt.

Die Blutentnahme erfolgte zweitäglich zur gleichen Zeit aus der Kubitalvene.

Spätestens 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation wurde die erste Blutentnahme vorgenommen.

## 2.2 Substanzen und Lösungen zur Bestimmung der ACE-Serum-Aktivität

Zur Bestimmung der ACE-Serumwerte wurden folgende Substanzen benötigt:

- a) Di-Kaliumhydrogenphosphat-3-hydrat ( $K_2HPO_4 \times 3 H_2O$ )  
(MG: 228,23)  
Kaliumdihydrogenphosphat krist. reinst. ( $KH_2PO_4$ )  
(MG: 136,09)  
Natriumchlorid krist. pro analyse  
(MG: 58,44)  
(jeweils Firma Merck, Darmstadt)

Diese Substanzen dienten zur Herstellung eines Kaliumphosphat-Natriumchlorid-Puffers, in dem das Substrat gelöst wurde und die Enzymreaktion stattfand.

Zunächst mußten zwei Lösungen mit einem Phosphatanteil von 500 mM und einem Natriumchloridanteil von 750 mM angesetzt werden.

saure Lösung:  $34,0 \text{ g KH}_2\text{PO}_4 + 21,9 \text{ g NaCl}$   
gelöst in 500 ml Aqua dest.

basische Lösung:  $57,0 \text{ g K}_2\text{HPO}_4 \times 3 \text{ H}_2\text{O} + 21,9 \text{ g NaCl}$   
gelöst in 500 ml Aqua dest.

Die notwendige Kaliumphosphat-Natriumchlorid-Pufferlösung (500 mM Kaliumphosphat und 750 mM Natriumchlorid) erhielt man, indem zu 100 ml basischer Lösung tropfenweise bis zu einem pH-Wert von 8,35 saure Lösung hinzugegeben wurde. Der pH-Wert wurde dabei mit einem in die Lösung eingetauchten pH-Meter gemessen, während gleichzeitig die beiden Lösungen mit einem Magnetrührer gut durchmischt wurden.

- b) Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucine (HHL) als Substrat  
(MG: 429,5)  
(Firma Sigma Chemical Co., St. Louis, USA)

Da man eine 12,5 mmolare Substrat-Pufferlösung benötigte, wurden 38 mg HHL in 6 ml Kaliumphosphat-Natriumchlorid-Puffer gelöst.

- c) Hippursäure als Standardlösung  
(MG: 179,18)  
(Firma EGA-Chemie, Steinheim/Albuch)

Für eine 2,5- bzw. 5,0 mmolare Standardlösung wurden 44,8 mg und 89,5 mg Hippursäure in jeweils 100 ml Kaliumphosphat-Natriumchlorid-Puffer gelöst.

- d) Salzsäurelösung (HCl) 1 M zur Hemmung der Enzymreaktion
- e) Äthylacetat pro analyse zur Extraktion freigesetzter Hippursäure  
(MG: 88,10)

- f) NaCl-Lösung 1 M zur Lösung der extrahierten Hippursäure  
(d - f Firma Merck, Darmstadt)

## 2.3 Technische Hilfsmittel zur ACE-Bestimmung

Zur ACE-Bestimmung wurden folgende Geräte benötigt:

- Zentrifuge Rotixa/K, Hettich (Tuttlingen)
- Hitzeblock Typ 2036, Gebr. Liebisch (Bielefeld)
- Schüttelgerät Reax 1 DR, Heidolph
- Spektralphotometer PM 2 K, Zeiss (Frankfurt/Main)
- Wasserbad mit Thermomix 1420, Braun (Melsungen)
- Digital-pH-Meter 642, Knick (Berlin)
- Magnetrührer IKA-KMO, Janke & Kunkel (Staufen/Breisgau)
- Feinmeßwaage 1265 MP 3, Sartorius (Göttingen)
- Meßwaage Sartorius 1104, Sartorius (Göttingen)
- Barometer

Bei sämtlichen Analysen wurden Kolbenpipetten der Firma Eppendorf mit Einmalpipettenspitzen verwendet.

## 2.4 Methoden

### 2.4.1 Qualitätskontrolle

Zur Überprüfung der Verlässlichkeit der ACE-Bestimmungen wurde bei jeder Meßserie ein Kontrollserum mit bekannter Aktivität mituntersucht, welches jeweils annähernd konstante Meßergebnisse ergeben mußte.

Aus den so erhaltenen 20 Werten wurden der Mittelwert ( $\bar{x} = 25,2$  U/ml), die Standardabweichung ( $s = \pm 0,9$  U/ml), der Variationskoeffizient ( $VK = 0,8$ ) und der Kontrollbereich ( $\bar{x} \pm 2 s$ ;  $25,2 \pm 1,8$  U/ml) errechnet.

Die Anforderungen der Qualitätskontrolle werden als erfüllt betrachtet, da alle Ergebnisse im Kontrollbereich ( $\bar{x} \pm 2 s$ ) liegen.

Die maximale Schwankungsbreite aller Werte lag bei  $\pm 7,0 \%$  vom Mittelwert ( $25,2 \pm 1,7$  U/ml).

#### 2.4.2 Gewinnung von Venenblut

Sowohl den ARDS-Patienten als auch den gesunden Probanden wurden jeweils 10 ml Venenblut entnommen.

Zu diesem Zweck wurde eine Staubbinde um den Oberarm des Patienten gelegt, die Punktionsstelle mit SAGROTAN<sup>R</sup>-Flüssigkonzentrat desinfiziert und aus einer nur leicht gestauten Kubitalvene das Blut unter sterilen Kautelen entnommen. Das so gewonnene Blut wurde in fabrikneue, mit Aqua dest. ausgewaschene Reagenzgläser gefüllt.

Vor dem Zentrifugieren wurde der Blutkuchen mit einem sauberen Glasstab von den Rändern des Reagenzglases losgelöst. Die auf diese Weise vorbereiteten Blutproben wurden dann 10 Minuten lang bei 2500 U/min zentrifugiert.

Das so gewonnene hämolysefreie Serum wurde luftdicht verschlossen und bei  $-18^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren.

Nach dieser Anordnung wurden alle Serumproben der 34 Patienten untersucht.

Zum Vergleich und zur Gewinnung von Normwerten wurden 60 gesunde Probanden einmalig untersucht.

#### 2.4.3 Methode zur ACE-Aktivitäts-Messung

Zur Messung der ACE-Aktivität gibt es eine Vielzahl von Verfahren, die sich hauptsächlich in chemische und biologische Bestimmungsmethoden untergliedern.

Aus praktischen Gründen wird heute den chemischen Meßmethoden der Vorzug vor den biologischen Bestimmungsmethoden gegeben, da letztere unter Verwendung von Kaninchenaortastreifen oder Segmenten von Rattenuterus zu diffizil und zeitaufwendig sind (40).

Zunächst wurde durch Messung des abgespaltenen Dipeptids Histidyl-leucin aus Angiotensin I der ACE-Serumwert bestimmt, bis 1970 Piquilloud und Mitarbeiter den Nachweis erbrachten, daß eine Kürzung der Peptidkette vom Aminoende her die Empfindlichkeit gegenüber ACE nicht beeinträchtigt (76).

So stehen uns heute zur quantitativen Bestimmung der ACE-Aktivität zahlreiche einfacher zu synthetisierende und relativ billig herzustellende künstliche Substrate zur Verfügung. Alle künstlichen Substratmodifikationen weisen keine biologische Wirksamkeit mehr auf.

Das abgespaltene Dipeptid kann heute mit kalorimetrischen, radio-metrischen, fluorimetrischen und spektrophotometrischen Methoden bestimmt werden (31, 32, 38, 52, 58, 80, 84, 94, 110).

Der vorliegenden Arbeit liegt das ACE-Bestimmungsverfahren von Cushman & Cheung (1971) (24), modifiziert nach Lieberman (1975) (64) zugrunde, der es für seine Untersuchungen in wenigen Punkten modifizierte, es im Prinzip aber beibehielt.

Bei beiden Methoden wird die aus dem künstlichen Substrat Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucin freigesetzte Hippursäure nach Extraktion auf spektrophotometrischem Wege bestimmt.

Gewählt wurde diese Methode, da sie einerseits relativ einfach und billig durchzuführen ist, zum anderen ist die Lieberman'sche Methode zur Messung der ACE-Aktivität bei vielen grundlegenden Arbeiten, die sich mit der Erforschung des Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) beschäftigten, angewendet worden.

Die Messung des ACE-Gehaltes eines Patientenserums erfolgt über die Bestimmung der Enzymaktivität.

Diese wird als Doppelbestimmung in jeweils 3 Reagenzgläsern ermittelt. Im ersten Glas wird der Null-Stunden-Ausgangswert, in den beiden anderen Gläsern die aktuelle ACE-Aktivität des Serums bestimmt.

- 1) In jedes der 3 Reagenzgläser werden 0,15 ml Patientenserum und 0,1 ml Substrat-Pufferlösung pipettiert. Die nun beginnende

Enzymreaktion wird im ersten Glas sofort mit 0,25 ml 1 molarer HCl-Lösung gestoppt, um den Null-Stunden-Ausgangswert zu erhalten.

- 2) Der gesamte Testansatz wird für 1 Stunde in einem Wasserbad von 37° C inkubiert.
- 3) Nach einer Stunde wird die Enzymreaktion im jeweils zweiten und dritten Reagenzglas mit 0,25 ml 1 molarer HCl-Lösung gestoppt.
- 4) Um die als Reaktionsprodukt gebildete Hippursäure zu extrahieren,
  - werden in jedes Glas 1,5 ml Äthylacetat pipettiert,
  - der ganze Testansatz 15 sec lang mit Hilfe eines Schüttelgerätes durchmischt,
  - der Testansatz anschließend 10 min bei 2800 U/min zentrifugiert.

Je 1 ml Überstand, der aus Äthylacetat und gelöster Hippursäure besteht, werden in saubere Reagenzgläser umpipettiert.

- 6) Das Äthylacetat wird in einem Hitzeblock bei 120° C in 15 min verdampft.

Die am Boden der Reagenzgläser zurückbleibende Hippursäure löst man mit Hilfe eines Schüttelgerätes in 3 ml 1 molarer NaCl-Lösung auf.

- 8) Die 3 ml NaCl-Lösung mit der darin gelösten Hippursäure werden durch Mikrofilter in 1 cm Küvetten gespritzt und die Extinktion der Lösung spektrophotometrisch bei 228 nm gegen einen Probenleerwert bestimmt.

Bildet man nun den Extinktionsmittelwert der beiden 1-Stunden-Werte und subtrahiert davon den Null-Stunden-Ausgangswert, erhält man die Extinktion der pro Stunde aus dem Substrat freigesetzten Menge an Hippursäure pro 0,15 ml Patientenserum.

Die ACE-Aktivität des Patientenserums errechnet sich nun unter Berücksichtigung der Extinktion eines mitgelaufenen Hippursäurestandards.

Hierzu werden zu jeweils 0,15 ml Kontrollserum 0,15 ml 2,5 mmolare bzw. 5 mmolare Hippursäurelösung in insgesamt 4 Reagenzgläser pipettiert und die beginnende Enzymreaktion in allen Standardgläsern erst nach einer Stunde Wasserbad gestoppt. Als Null-Stunden-Ausgangswert dient die Extinktion des ebenfalls mitgelaufenen Kontroll-Patientenserums.

Zur Standardbestimmung und zur Bestimmung des Kontroll-Patientenserums einer Bestimmungsserie sind also insgesamt 7 Reagenzgläser notwendig.

Ansonsten verlaufen die Bestimmungsschritte aber auch für die Standardlösungen wie oben beschrieben.

Für die Extinktion des Standards gilt:

$$\frac{E_{\text{St. 60 min}} - E_{\text{St. 0 min}}}{\text{Konzentration Standard (mM)}} = E / 150 \text{ nMol Hippursäure,}$$

d. h. man erhält die Extinktion von 150 nMol Hippursäure, da in 1 ml einer 1 mmolaren Hippursäurelösung 1 µMol Hippursäure gelöst sind, in 0,15 ml Lösung folglich 150 nMol.

Hieraus läßt sich die Aktivität des Patientenserums nach der Formel

$$\frac{E_{\text{Probe 60 min}} - E_{\text{Probe 0 min}}}{E / 150 \text{ nMol Hippursäure}} \times \frac{150 \text{ nMol}}{0,15 \text{ ml} \cdot 60 \text{ min}} -$$

$$\frac{E_{\text{Probe 60 min}} - E_{\text{Probe 0 min}}}{E / 150 \text{ nMol Hippursäure}} \times 16,7 \frac{\text{nMol}}{\text{ml} \cdot \text{min}}$$

berechnet, d. h. man erhält die ACE-Aktivität des Patientenserums in Units/ml. Dabei gilt: 1 Unit/ml = 1 nMol/min x ml. Das ist die bei 37° C unter Standardbedingungen pro min und ml gebildete Menge an Hippursäure in nMol.

Nachfolgend ist die ACE-Bestimmungsmethode noch einmal schematisch skizziert:

1) 0,15 ml Patienten-Serum

~~Hydrolyse-Mischung~~

0,25 ml HCl



0,15 ml Kontroll-Pat-Serum

~~Hydrolyse-Mischung~~

0,15 ml 2,5mM 0,15 ml 2,5mM



2) Inkubation im Wasserbad bei 37°C für 1 Stunde

3)

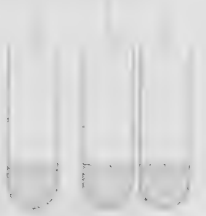
0,25 ml HCl



0,25 ml HCl



4) 1,5 ml Äthylacetat



1,5 ml Äthylaceta



15sec.schütteln -10min bei 2800 U/min zentrifugieren

5) 1 ml Überstand abpipettieren



6) Äthylacetat verdampfen — 15 min bei 120°C



7) 3 ml 1 molare NaCl-Lösung



8) Extinktionsmessung bei 228 nm



Umrechnung der Extinktionswerte in Units / ml

#### 2.4.4 Statistische Methoden

Aus den erhobenen Meßwerten wurden die Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) sowie die Standardabweichung (s) mit Hilfe eines elektronischen Taschenrechners der Firma Texas Instruments, Typ SR-51 A, errechnet.

Die in verschiedenen Patientengruppen gefundenen Meßwerteverteilungen wurden gegebenenfalls mit Hilfe der Wilcoxon'schen Rangsummenstatistik auf Unterschiedlichkeit geprüft. Alle Signifikanzaussagen beziehen sich auf Einzelvergleiche, sind also "comparisonwise" zu verstehen. Da eine Vielzahl von Tests durchgeführt wurde, liegt das multiple Signifikanzniveau bedeutend höher als die Zahl 5 %, die als Schranke für die Beurteilung der in den einzelnen Tests errechneten p-Werte verwendet wurde. Niedrige p-Werte wurden als Hinweise auf gesicherte Unterschiede zwischen den Mittelwerten der zugehörigen Grundverteilungen interpretiert, was voraussetzt, daß mögliche Gruppenunterschiede lediglich die Lokation der Verteilungen betreffen.

Die gefundenen Serum-ACE-Werte wurden mit Parametern, die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung bei ARDS widerspiegeln, d. h. mit der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ), mit dem pulmonalen Shuntvolumen ( $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ ), der thorakopulmonalen Compliance ( $C_{ST}$ ), dem inspiratorischen Spitzendruck ( $P_{I_{max}}$ ), dem inspiratorischen Widerstand ( $R_L$ ) und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ) verglichen.

Diese Untersuchungen wurden für die verstorbenen und überlebenden Patienten jeweils getrennt durchgeführt.

Genau wie bei den Gruppenvergleichen mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Tests wurde auch bei der Prüfung der Korrelationskoeffizienten auf Abweichungen von 0 so verfahren, als ob nur ein einziger solcher Test durchgeführt worden wäre. Auch in diesem Teil der statistischen Analyse war also das 5%-Niveau lediglich "comparisonwise" gewährleistet.

#### 2.4.5 Meßwerte

Neben der Serum-ACE-Bestimmung bei 34 Patienten während des ARDS wurde bei 9 der 17 überlebenden Patienten eine Kontrolluntersuchung des aktuellen Serum-ACE-Spiegels 6 Monate nach Genesung durchgeführt.

#### 2.5 Kontrollgruppe

Als Kontrollkollektiv dienten 60 gesunde Probanden, Mitarbeiter und Studenten der Universitätsklinik Mainz. Es handelte sich dabei um 34 Frauen und 26 Männer im Alter von 20 - 54 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 29,3 Jahren.

Jedem Probanden wurde eine Blutprobe entnommen und diese auf ihren ACE-Gehalt geprüft.

Die hierbei gefundene ACE-Aktivität aller Versuchspersonen betrug im Mittel  $32,0 \pm 7,0$  U/ml (66, 107).

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Normalbereich des Serum-ACE-Spiegels

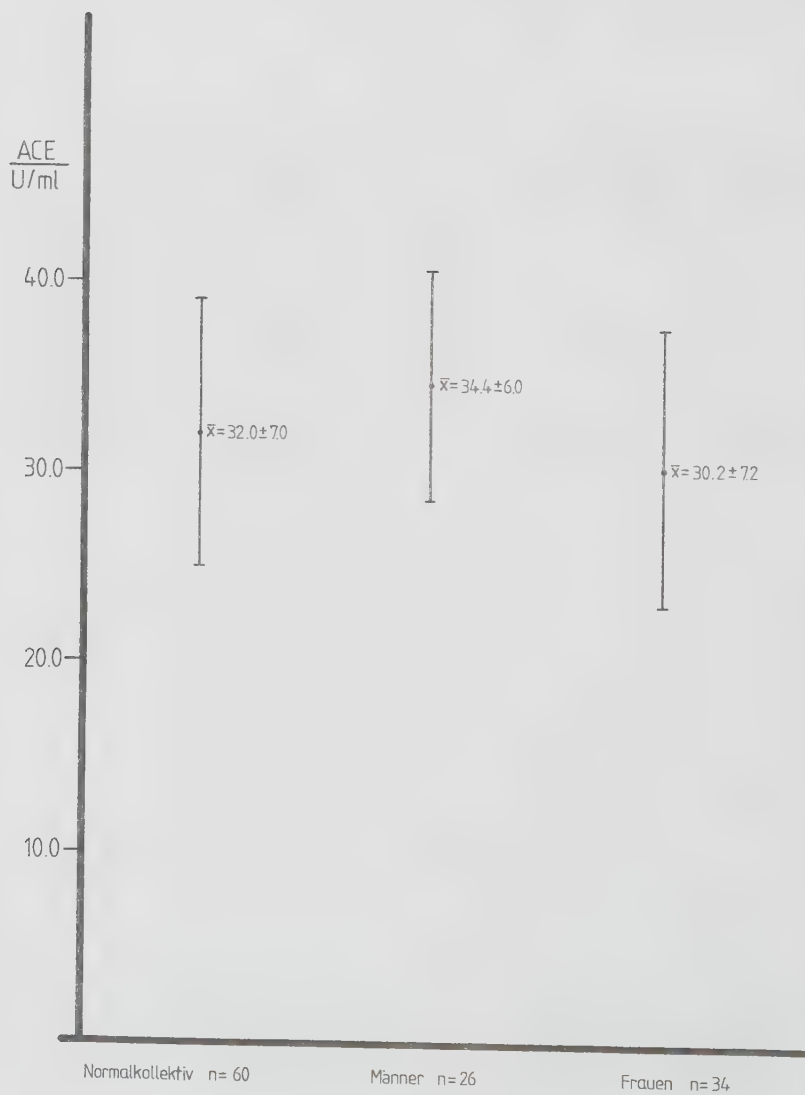
Abbildung 1 zeigt die Serum-ACE-Werte von 60 gesunden Probanden der Universitätsklinik Mainz.

Die mittlere Aktivität des Angiotensin-Converting-Enzyme dieser Kontrollgruppe betrug  $32,0 \pm 7,0$  U/ml.

Daraus ergibt sich ein ACE-Normalbereich von 18 bis 46 U/ml ( $\bar{x} \pm 2 s$ ).

Wie aus der ersten Abbildung ersichtlich ist, zeigt eine getrennte Darstellung der ACE-Werte nach dem Geschlecht bei Frauen zwar die niedrigsten ( $30,2 \pm 7,2$  U/ml) und bei Männern die höchsten Werte ( $34,4 \pm 6,0$  U/ml), doch läßt sich wegen der starken Überlappung der Normalbereiche beider Gruppen kein wesentlicher geschlechtsabhängiger Unterschied der ACE-Serumspiegel finden.

Abbildung 1



### 3.2 Serum-ACE-Werte

#### 3.2.1 ACE-Mittelwerte (Mittelung aller ACE-Werte eines Patienten)

Im Vergleich zu einem Kollektiv von 60 gesunden Probanden mit einem mittleren Serum-ACE-Wert von  $32,0 \pm 7,0$  U/ml wurde in der Gruppe der überlebenden ARDS-Patienten der mittlere Serum-ACE-Wert mit  $17,9 \pm 6,4$  U/ml deutlich erniedrigt gefunden.

In der Gruppe der verstorbenen Patienten war die Serum-ACE-Aktivität ebenfalls mit  $19,7 \pm 11,1$  U/ml stark erniedrigt, die Mittelwerte in beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nur geringfügig (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2



### 3.2.2 ACE-Kontrollen nach 24 und 72 Stunden

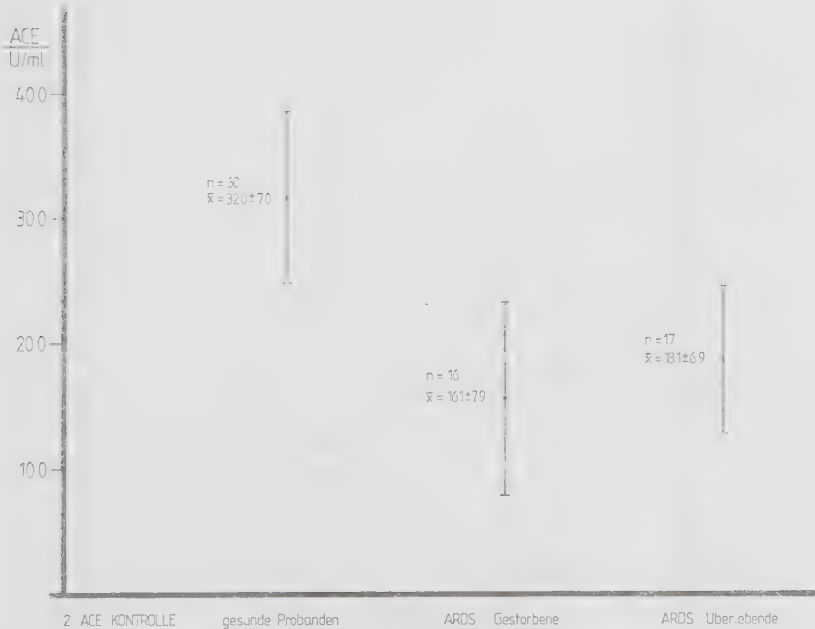
Die Serum-ACE-Aktivität betrug 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation (1. ACE-Kontrolle) in der Gruppe der Überlebenden  $21,8 \pm 9,4$  U/ml gegenüber  $17,4 \pm 8,1$  U/ml bei den verstorbenen ARDS-Patienten (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3



Die Kontrolle nach 72 Stunden (2. ACE-Kontrolle) ergab bei den Überlebenden  $18,1 \pm 6,9$  U/ml und  $16,1 \pm 7,9$  U/ml bei den verstorbenen Patienten (siehe Abbildung 4).

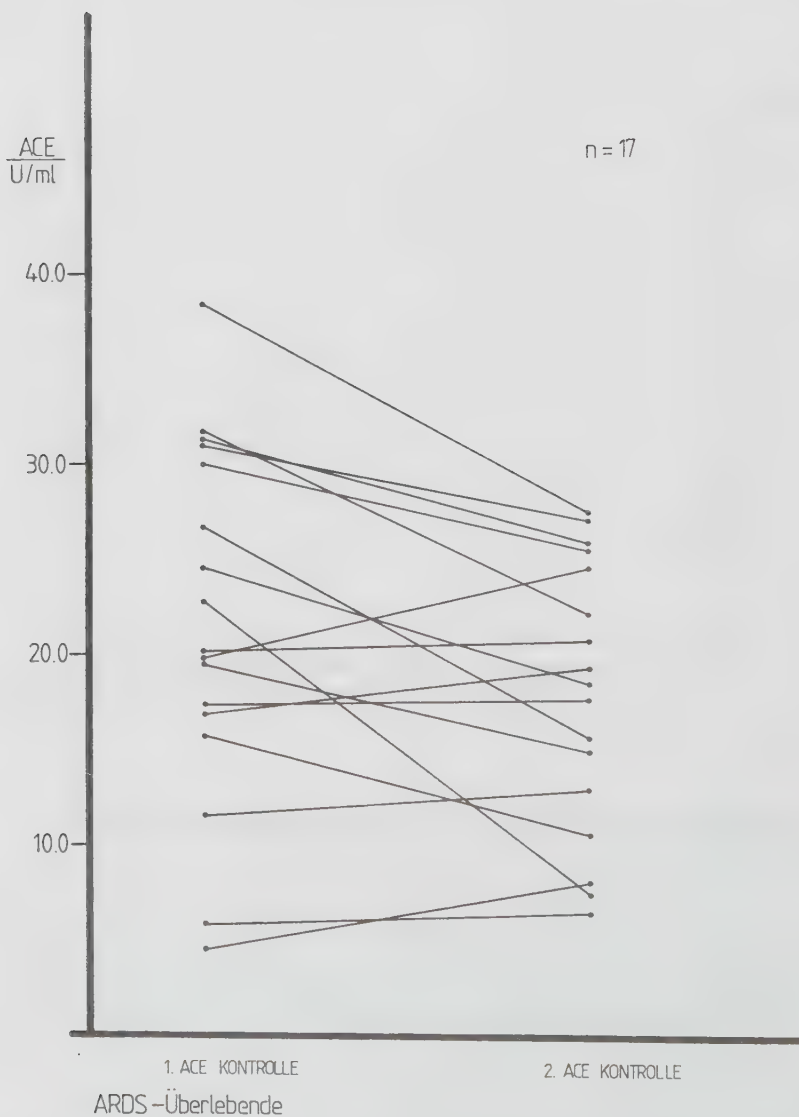
Abbildung 4



Aus den Abbildungen 2 bis 4 läßt sich somit folgern, daß sich weder in der frühen Untersuchungsphase noch im Gesamtverlauf des untersuchten Krankheitsbildes statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Serum-ACE-Aktivität bei überlebenden und gestorbenen ARDS-Patienten nachweisen lassen.

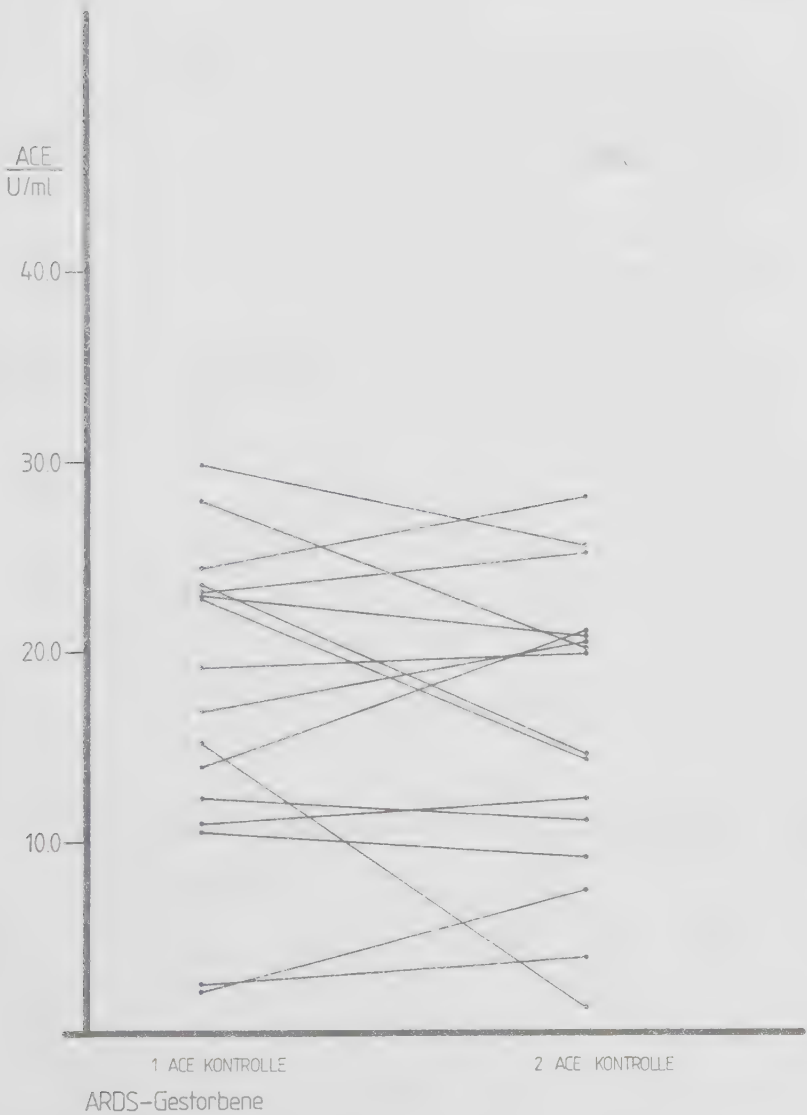
In Abbildung 5 und Abbildung 6 ist die Serum-ACE-Aktivität im Verlauf über 72 Stunden getrennt nach überlebenden und gestorbenen

Abbildung 5



ARDS-Patienten dargestellt (1. ACE-Kontrolle und 2. ACE-Kontrolle), wobei in der Gruppe der gestorbenen Patienten ein Patient vor Abnahme der 2. ACE-Kontrolle verstarb.

Abbildung 6



Bei den ARDS-Überlebenden wurde das Serum-ACE nach 72 Stunden gegenüber dem 24-Stunden-Wert bei 10 Patienten niedriger, bei 7 Patienten höher bestimmt.

Bei den ARDS-Gestorbenen hatten 8 Patienten erniedrigte, ebenfalls 8 Patienten höhere Serum-ACE-Werte.

Daraus ergibt sich, daß sich über den Verlauf der Serum-ACE-Aktivität zu Beginn eines ARDS weder für die Überlebenden noch für die Gestorbenen eine allgemeingültige Aussage machen läßt, da die gemessenen ACE-Werte bei den verschiedenen Patienten zu unterschiedlich sind.

### 3.2.3 Serum-ACE-Spiegel im zeitlichen Verlauf (Überlebende und Gestorbene getrennt)

In Abbildung 7 ist der zeitliche Verlauf der Serum-ACE-Aktivität, jeweils für die überlebenden und gestorbenen ARDS-Patienten getrennt, aufgetragen.

Die ACE-Aktivität in der Gruppe der Überlebenden zeigt bis zum 21. Tag der Untersuchung einen relativ konstanten Verlauf mit anfänglichem Abfall der Serum-ACE-Aktivität und leichtem Anstieg zum Ende der Untersuchungsperiode.

Dagegen steigt die Serum-ACE-Aktivität der gestorbenen Patienten im Verlauf fast kontinuierlich an.

Abbildung 7

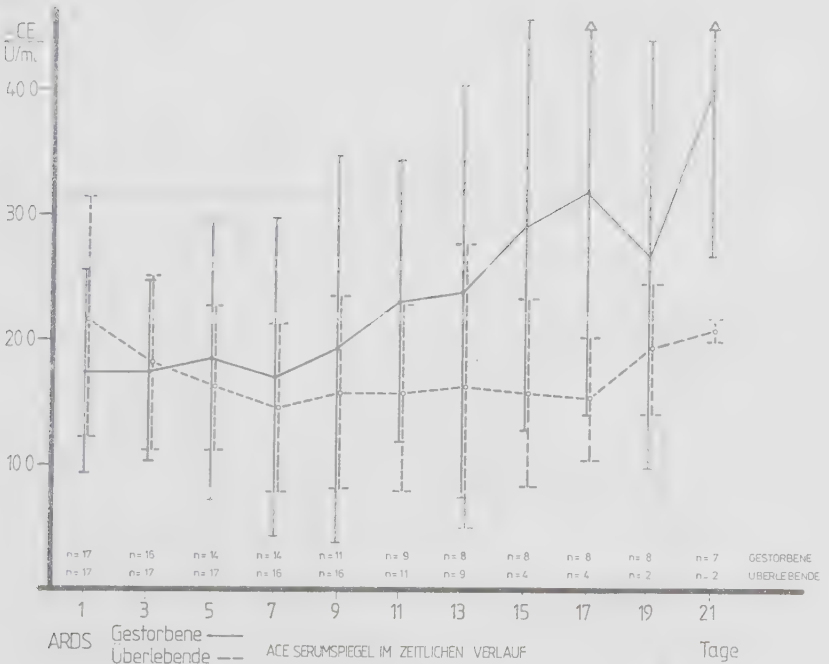


Abbildung 7a

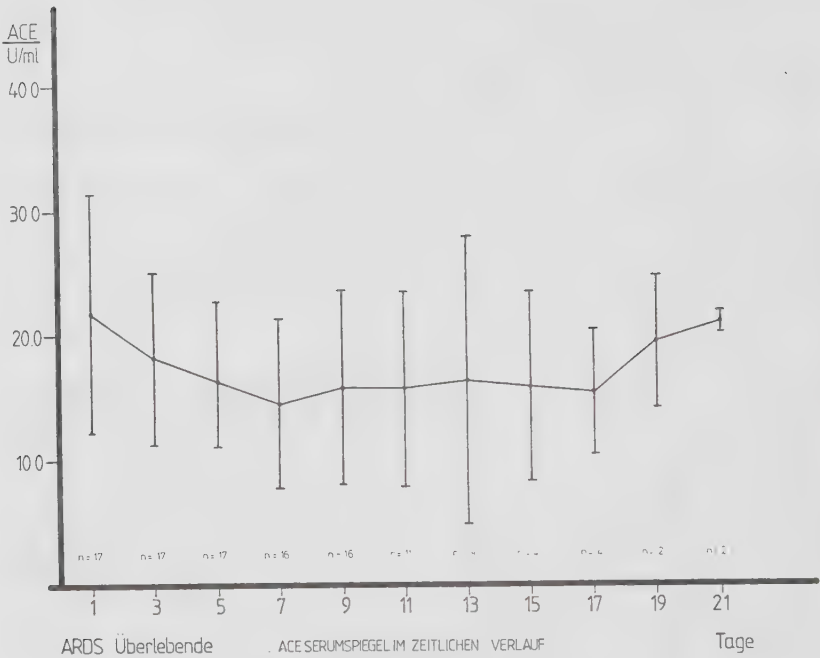
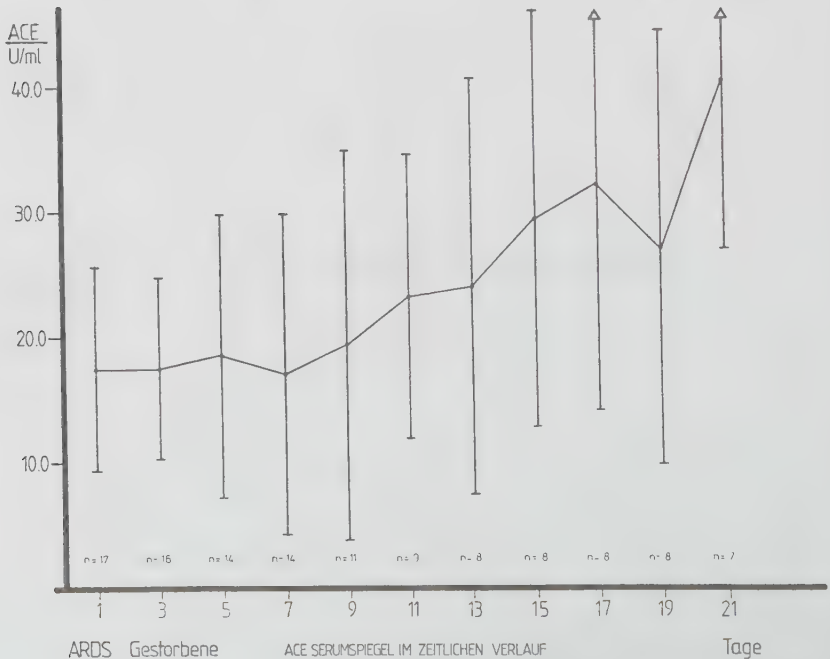


Abbildung 7b



3.3 Serum ACE-Aktivität im Vergleich zu Parametern, die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung bei ARDS widerspiegeln.

3.3.1 Serum-ACE-Werte im Vergleich zu Parametern, die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung bei ARDS widerspiegeln.  
(siehe Tabelle 1)

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ) war bei den Patienten, die überlebt haben, signifikant niedriger ( $\bar{x} = 331,7 \pm 59,2$  mmHg) als bei den gestorbenen Patienten ( $\bar{x} = 411,1 \pm 92,2$  mmHg) ( $p = 0,0138$ ).

Die pulmonale Shuntperfusion ( $\dot{Q}_S/\dot{Q}_t$ ) wurde in der Gruppe der Überlebenden ( $\bar{x}=18,8 \pm 5,0$  %) signifikant niedriger bestimmt als in der Gruppe der gestorbenen ARDS-Patienten ( $\bar{x} = 29,1 \pm 13,5$  %) ( $p = 0,0040$ ).

Die thorako-pulmonale Compliance ( $C_{ST}$ ) wurde mit  $\bar{x} = 47,3 \pm 10,1$  ml/cmH<sub>2</sub>O bei den gestorbenen Patienten zwar niedriger bestimmt als bei den Überlebenden ( $\bar{x} = 59,1 \pm 19,4$  ml/cmH<sub>2</sub>O), doch ist der Unterschied nicht signifikant.

Der inspiratorische Spitzendruck ( $P_{AW}$ ) hingegen war mit  $\bar{x} = 22,1 \pm 3,2$  cmH<sub>2</sub>O bei den überlebenden signifikant niedriger als bei den gestorbenen Patienten ( $\bar{x} = 28,1 \pm 5,0$  cmH<sub>2</sub>O) ( $p = 0,0011$ ).

Beim inspiratorischen Widerstand ( $R_L$ ) konnte kein Unterschied festgestellt werden, da die überlebenden ARDS-Patienten mit  $\bar{x} = 12,7 \pm 2,0$  cmH<sub>2</sub>O/L/s sehr ähnliche Werte aufwiesen wie die gestorbenen ARDS-Patienten, deren inspiratorischer Widerstand im Mittel bei  $\bar{x} = 14,0 \pm 1,9$  cmH<sub>2</sub>O/L/s lag.

Schließlich konnten wir den mittleren arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ) unter 100 % Sauerstoffbeatmung ( $F_{I}O_2 = 1,0$ ) in der Gruppe der Überlebenden ( $\bar{x} = 341,5 \pm 62,3$  mmHg) signifikant höher bestimmen als in der Gruppe der gestorbenen ARDS-Patienten ( $\bar{x} = 267,2 \pm 94,7$  mmHg) ( $p = 0,0241$ ).

Tabelle 1

ACE-Mittelwerte im Vergleich zu Parametern, die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung bei ARDS widerspiegeln. Die Befunde von 17 überlebenden Patienten sind denen von 17 gestorbenen Patienten gegenübergestellt.

|                                                              | ARDS Überlebende<br>( n = 17 ) | ARDS Gestorbene<br>( n = 17 ) | p-Wert<br>(Wilcoxon Test ) |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| ACE (U/ml)                                                   | 17,9 ± 6,4                     | 19,7 ± 11,1                   | N.S.                       |
| AaDO <sub>2</sub> (mmHg)                                     | 331,7 ± 59,2                   | 411,0 ± 92,2                  | p = 0,0138                 |
| Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub> (%)                           | 18,8 ± 5,0                     | 29,1 ± 13,5                   | p = 0,0040                 |
| Compliance (ml/cmH <sub>2</sub> O)                           | 59,1 ± 19,4                    | 47,3 ± 10,1                   | N.S.                       |
| Inspiratorischer<br>Spitzendruck (cmH <sub>2</sub> O)        | 22,1 ± 3,2                     | 28,1 ± 5,0                    | p = 0,0011                 |
| Inspiratorischer<br>Widerstand (cmH <sub>2</sub> O/L/s)      | 12,7 ± 2,0                     | 14,0 ± 1,9                    | N.S.                       |
| PaO <sub>2</sub> (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> =1,0) (mmHg) | 341,5 ± 62,3                   | 267,2 ± 94,7                  | p = 0,0241                 |

### 3.3.2 1. ACE-Kontrolle nach 24 Stunden im Vergleich zu Parametern, die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung bei ARDS widerspiegeln.

(siehe Tabelle 2)

Die erste alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO<sub>2</sub>) wurde in der Gruppe der Überlebenden ( $\bar{x} = 383,9 \pm 98,4$  mmHg) zwar niedriger bestimmt als bei den gestorbenen ARDS-Patienten ( $\bar{x} = 435,9 \pm 115,9$  mmHg), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Ebenso war die pulmonale Shuntperfusion ( $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ ) in der Gruppe der Überlebenden mit  $\bar{x} = 23,2 \pm 10,2$  % nicht signifikant niedriger als in der Gruppe der Gestorbenen ( $\bar{x} = 31,1 \pm 16,3$  %).

Die thorako-pulmonale Compliance (C<sub>ST</sub>) war bei den Patienten, die überlebt hatten, signifikant höher ( $\bar{x} = 59,1 \pm 24,9$  ml/cmH<sub>2</sub>O) als

bei den gestorbenen Patienten ( $\bar{x} = 27,1 \pm 6,0$  ml/cmH<sub>2</sub>O) ( $p = 0,0036$ ).

Der inspiratorische Spitzendruck ( $P_{AW}$ ) wurde mit  $\bar{x} = 23,0 \pm 5,0$  cmH<sub>2</sub>O bei den überlebenden Patienten signifikant niedriger ( $p = 0,0287$ ) bestimmt als bei den gestorbenen Patienten ( $\bar{x} = 27,1 \pm 6,0$  cmH<sub>2</sub>O) ( $p = 0,0287$ ).

Der inspiratorische Widerstand ( $R_L$ ) wurde mit  $\bar{x} = 12,1 \pm 2,5$  cmH<sub>2</sub>O/L/s bei den überlebenden Patienten zwar niedriger bestimmt als bei den gestorbenen ( $\bar{x} = 14,1 \pm 2,8$  cmH<sub>2</sub>O/L/s), jedoch ist der Unterschied nicht signifikant.

Auch beim arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ) ( $F_{IO_2} = 1,0$ ) konnte keine Signifikanz festgestellt werden, da die Gruppe der überlebenden Patienten keine entscheidend höheren Werte ( $\bar{x} = 295,6 \pm 101,1$  mmHg) aufwies als die gestorbenen Patienten ( $\bar{x} = 233,9 \pm 118,6$  mmHg).

Tabelle 2 1. KONTROLLWERTE nach 24 Stunden im Vergleich zu Parametern, die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung bei ARDS widerspiegeln. Die Befunde von 17 überlebenden Patienten sind denen von 17 gestorbenen Patienten gegenübergestellt.

|                                                              | ARDS Überlebende<br>(n = 17) | ARDS Gestorbene<br>(n = 17) | p-Wert<br>(Wilcoxon - Test) |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ACE (U/ml)                                                   | 21,8 ± 9,4                   | 17,4 ± 8,1                  | NS                          |
| AaDO <sub>2</sub> (mmHg)                                     | 363,9 ± 98,4                 | 435,9 ± 115,9               | NS                          |
| Q̇s/Q̇r (%)                                                  | 23,3 ± 10,2                  | 31,1 ± 16,3                 | NS                          |
| Compliance (ml/cmH <sub>2</sub> O)                           | 59,1 ± 24,9                  | 45,1 ± 8,7                  | p = 0,0336                  |
| Inspiratorischer<br>Spitzendruck (cmH <sub>2</sub> O)        | 23,0 ± 5,0                   | 27,1 ± 6,0                  | p = 0,0287                  |
| Inspiratorischer<br>Widerstand (cmH <sub>2</sub> O/L/s)      | 12,1 ± 2,5                   | 14,1 ± 2,8                  | NS                          |
| PaO <sub>2</sub> (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> =1,0) (mmHg) | 295,6 ± 101,1                | 233,9 ± 118,6               | NS                          |

### 3.3.3 Signifikanzvergleich

(siehe Tabelle 3)

Vergleicht man nun die Ergebnisse, die der zweiseitige Rangsummentest (Wilcoxon-Test) für die bestimmten Mittelwerte bzw. für die ersten Kontrollen an Signifikanzniveaus bei überlebenden und verstorbenen Patienten ergab, zeigen sich recht unterschiedliche Ergebnisse.

Tabelle 3 WILCOXON-Test (zweiseitiger Rangsummentest)

|                                                       | MITTELWERT | 1. KONTROLLE |
|-------------------------------------------------------|------------|--------------|
| ACE                                                   | N.S.       | N.S.         |
| AaDO <sub>2</sub>                                     | 0,0138     | N.S.         |
| Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub>                        | 0,0040     | N.S.         |
| Compliance                                            | N.S.       | 0,0336       |
| Inspiratorischer Spitzendruck                         | 0,0011     | 0,0287       |
| Inspiratorischer Widerstand                           | N.S.       | N.S.         |
| PaO <sub>2</sub> (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> =1,0) | 0,0241     | N.S.         |

Die Anwendung des Wilcoxon-Tests ergab bei der ersten ACE-Kontrolle signifikant unterschiedliche Ergebnisse für gestorbene bzw. überlebende ARDS-Patienten nur bei der thorako-pulmonalen Compliance und dem inspiratorischen Spitzendruck, alle anderen Parameter verhielten sich nicht signifikant unterschiedlich zueinander.

Hingegen wurden beim Vergleich der Mittelwerte signifikante Unterschiede für die AaDO<sub>2</sub>, die pulmonale Shuntperfusion, den inspiratorischen Spitzendruck und für den PaO<sub>2</sub> (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> = 1,0) festgestellt, während die thorako-pulmonale Compliance und der inspiratorische Widerstand keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse in der Gruppe der überlebenden ARDS-Patienten zu der Gruppe der gestorbenen Patienten ergab.

Ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich war die Serum-ACE-Aktivität, sowohl für den Serum-ACE-Mittelwert als auch für den ersten ACE-Kontrollwert allein.

### 3.4 Untersuchungsergebnisse, aufgeteilt nach den dem ARDS vorangehenden Krankheitsbildern

#### 3.4.1 Vergleich der durchschnittlichen ACE Werte und der Lungenfunktionsparameter zwischen verschiedenen dem ARDS vorangehenden Krankheitsbildern (siehe Tabelle 4)

In Tabelle 4 sind die Untersuchungsergebnisse, unterteilt nach den dem ARDS vorangehenden Krankheitsbildern, eingetragen. Die Interpretation dieser Daten in bezug auf ihre prognostische Wertigkeit ist insofern schwierig, da zum einen, wie bei der akuten Pankreatitis, keine Patienten die Krankheit überlebt haben, zum anderen die einzelnen Kollektive zu klein sind, um statistische Berechnungen aufstellen zu können.

Im Hinblick auf die Serum-ACE-Aktivität fällt aber doch auf, daß die an ARDS bei Intoxikation gestorbenen Patienten eine deutlich niedrigere ACE-Aktivität aufwiesen ( $\bar{x} = 3,7 \pm 2,8$  U/ml) als die entsprechenden überlebenden Patienten ( $\bar{x} = 18,5 \pm 5,9$  U/ml). Eine ähnlich deutliche Tendenz ist für alle anderen Parameter des pulmonalen Gaswechsels auch festzustellen.

Weiterhin fällt eine Diskrepanz in bezug auf das Serum-ACE bei den Patienten mit einer Sepsis auf, wobei der gestorbene Patient ein deutlich höheres ACE im Serum aufwies (32,0 U/ml) als die beiden überlebenden Patienten ( $\bar{x} = 14,4 \pm 4,6$  U/ml). Hinsichtlich  $AaDO_2$ ,  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_t$ , inspiratorischem Spitzendruck ( $P_{AW}$ ) und  $PaO_2$  ( $F_{IO_2} = 1,0$ ) sind ähnlich deutliche Tendenzen festzustellen.

Ebenso findet sich bei den auf die Grunderkrankung bezogenen Ergebnissen dieser vier letztgenannten Lungenparameter auch eine gute Übereinstimmung mit den Gesamtergebnissen der beiden Kollektive (ARDS-Überlebende und ARDS-Gestorbene).

Alle anderen Ergebnisse der Messungen vom ACE bis hin zum  $PaO_2$  ( $F_{IO_2} = 1,0$ ) bei den übrigen dem ARDS zugrundeliegenden Krankheitsbildern lassen keine deutlich unterschiedlichen Ergebnisse zwischen

den überlebenden und den gestorbenen Patienten erkennen.

Tabelle 4 ACE-MITTELWERTE bei ARDS in bezug auf verschiedene Grunderkrankungen. Die verstorbenen und überlebenden Patienten sind jeweils getrennt aufgeführt.

|                             | ACE<br>(U/ml) | AaDO <sub>2</sub><br>(mmHg) | pulmonale<br>Shuntperfusion<br>Qs/Qt (%) | thorakopulm.<br>Compliance<br>Csr (ml/cmH <sub>2</sub> O) | inspiratorischer-<br>Spitzendruck<br>P <sub>AW</sub> (cmH <sub>2</sub> O) | inspiratorischer-<br>Widerstand<br>R (cmH <sub>2</sub> O/L/s) | PaO <sub>2</sub> (F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> =1,0)<br>(mmHg) |
|-----------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Akute Pankreatitis</b>   |               |                             |                                          |                                                           |                                                                           |                                                               |                                                                 |
| Gestorbene n=6              | 23,9 ± 13,4   | 358,7 ± 37,5                | 21,3 ± 4,1                               | 45,7 ± 7,4                                                | 28,2 ± 3,6                                                                | 13,8 ± 2,3                                                    | 320,9 ± 38,9                                                    |
| Überlebende n=0             |               |                             |                                          |                                                           |                                                                           |                                                               |                                                                 |
| <b>Intoxikation</b>         |               |                             |                                          |                                                           |                                                                           |                                                               |                                                                 |
| Gestorbene n=2              | 3,7 ± 2,8     | 538,8 ± 39,6                | 47,5 ± 3,5                               | 42,7 ± 0,2                                                | 33,9 ± 1,6                                                                | 16,7 ± 0,5                                                    | 135,9 ± 40,5                                                    |
| Überlebende n=6             | 18,5 ± 5,9    | 329,1 ± 47,0                | 17,7 ± 3,0                               | 64,0 ± 19,0                                               | 19,9 ± 3,2                                                                | 11,9 ± 1,8                                                    | 354,1 ± 46,3                                                    |
| <b>Aspirationspneumonie</b> |               |                             |                                          |                                                           |                                                                           |                                                               |                                                                 |
| Gestorbene n=2              | 17,8 ± 12,0   | 344,3 ± 91,5                | 21,5 ± 9,1                               | 48,4 ± 4,4                                                | 25,7 ± 5,5                                                                | 14,7 ± 1,6                                                    | 338,1 ± 102,9                                                   |
| Überlebende n=5             | 15,5 ± 7,5    | 292,3 ± 66,2                | 15,7 ± 3,6                               | 62,2 ± 28,3                                               | 22,8 ± 2,1                                                                | 13,7 ± 3,0                                                    | 386,8 ± 73,4                                                    |
| <b>Volumenmangelschock</b>  |               |                             |                                          |                                                           |                                                                           |                                                               |                                                                 |
| Gestorbene n=4              | 19,2 ± 6,0    | 388,6 ± 61,7                | 24,8 ± 7,1                               | 49,2 ± 16,4                                               | 27,1 ± 7,5                                                                | 13,1 ± 1,0                                                    | 287,9 ± 65,9                                                    |
| Überlebende n=2             | 18,0 ± 0,9    | 380,3 ± 37,8                | 21,7 ± 4,7                               | 56,9 ± 12,9                                               | 22,3 ± 1,4                                                                | 13,4 ± 0,5                                                    | 295,7 ± 31,1                                                    |
| <b>Pneumonie</b>            |               |                             |                                          |                                                           |                                                                           |                                                               |                                                                 |
| Gestorbene n=2              | 20,5 ± 5,7    | 539,7 ± 117,4               | 50,3 ± 20,8                              | 39,7 ± 12,3                                               | 26,6 ± 6,4                                                                | 13,7 ± 2,6                                                    | 139,5 ± 116,6                                                   |
| Überlebende n=2             | 25,4 ± 7,4    | 353,6 ± 99,4                | 22,5 ± 10,7                              | 45,3 ± 5,0                                                | 25,7 ± 5,7                                                                | 13,0 ± 0,6                                                    | 270,2 ± 18,6                                                    |
| <b>Sepsis</b>               |               |                             |                                          |                                                           |                                                                           |                                                               |                                                                 |
| Gestorbene n=1              | 32,0          | 435,6                       | 29,5                                     | 60,3                                                      | 29,7                                                                      | 11,6                                                          | 237,7                                                           |
| Überlebende n=2             | 14,4 ± 4,6    | 365,5 ± 22,4                | 23,9 ± 4,7                               | 52,5 ± 12,5                                               | 22,6 ± 1,3                                                                | 11,5 ± 1,3                                                    | 307,3 ± 23,3                                                    |

### 3.4.2 Vergleich der ersten Kontrollwerte und der Lungenfunktionsparameter (erste Kontrollwerte) zwischen verschiedenen dem ARDS vorangehenden Krankheitsbildern (siehe Tabelle 5)

Vergleicht man die ersten ACE-Kontrollen der überlebenden zu den gestorbenen ARDS-Patienten fällt auf, daß nur bei ARDS ausgelöst durch ein septisches Krankheitsbild oder bei Intoxikationen eine deutliche Diskrepanz zwischen den gestorbenen und den überlebenden Patienten besteht (Sepsis: S-ACE  $\bar{x}$  = 24,3 des gestorbenen Patienten zu  $\bar{x}$  = 14,4 U/ml bzw. bei Intoxikation: S-ACE  $\bar{x}$  = 8,9 der gestorbenen Patienten zu  $\bar{x}$  = 21,4 U/ml). Deutliche Unterschiede im Vergleich der gestorbenen zu den überlebenden ARDS-Patienten bei Intoxikation sind noch bei der AaDO<sub>2</sub>, der pulmonalen Shuntperfusion, dem inspiratorischen Spitzendruck, dem inspiratorischen Widerstand und im

PaO<sub>2</sub> zu erkennen.

Im Hinblick auf ARDS bei Sepsis ist noch die pulmonale Shuntperfusion auffällig, da der gestorbene Patient ein deutlich niedrigeres pulmonales Shuntvolumen aufwies als die entsprechenden überlebenden Patienten.

Wie auch bei den Mittelwerten sind die ersten Kontrollwerte aller anderen gemessenen Lungenparameter bei allen anderen Patienten mit den übrigen Grunderkrankungen ohne deutliche Unterschiede.

Tabelle 5 1. KONTROLLWERTE nach 24 Stunden bei ARDS in bezug auf verschiedene Grunderkrankungen. Die verstorbenen und überlebenden Patienten sind jeweils getrennt aufgeführt.

|                             | ACE<br>L (ml) | AnO <sub>2</sub><br>(mmHg) | pulmonale<br>Shuntperfusion<br>Qs/Qt (%) | Thoraxpulm<br>Compliance<br>Csr (ml/cmH <sub>2</sub> O) | inspiratorischer<br>Spirometrick<br>Paw (cmH <sub>2</sub> O) | inspiratorischer<br>Widerstand<br>R (cmH <sub>2</sub> O/L/s) | PaO <sub>2</sub> (F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> =10)<br>(mmHg) |
|-----------------------------|---------------|----------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Arterio-Proprietäts</b>  |               |                            |                                          |                                                         |                                                              |                                                              |                                                                |
| Gestorbene n=6              | 14,6 ± 7,3    | 344,0 ± 68,4               | 18,2 ± 4,1                               | 43,8 ± 4,9                                              | 22,3 ± 11,1                                                  | 15,3 ± 4,3                                                   | 334,2 ± 66,7                                                   |
| Überlebende n=6             |               |                            |                                          |                                                         |                                                              |                                                              |                                                                |
| <b>Intoxikation</b>         |               |                            |                                          |                                                         |                                                              |                                                              |                                                                |
| Gestorbene n=2              | 8,9 ± 8,9     | 555,5 ± 6,4                | 50,0 ± 0,0                               | 44,5 ± 0,7                                              | 35,5 ± 3,5                                                   | 15,5 ± 0,7                                                   | 118,5 ± 6,4                                                    |
| Überlebende n=6             | 21,4 ± 9,9    | 369,9 ± 78,3               | 19,2 ± 4,2                               | 64,3 ± 22,1                                             | 20,3 ± 4,4                                                   | 11,5 ± 2,4                                                   | 312,2 ± 81,5                                                   |
| <b>Aspirationspneumonie</b> |               |                            |                                          |                                                         |                                                              |                                                              |                                                                |
| Gestorbene n=2              | 20,4 ± 13,4   | 325,4 ± 95,6               | 17,0 ± 4,2                               | 55,0 ± 4,2                                              | 22,5 ± 0,7                                                   | 14,5 ± 2,1                                                   | 354,0 ± 97,6                                                   |
| Überlebende n=5             | 17,2 ± 9,5    | 328,7 ± 97,2               | 18,5 ± 7,0                               | 67,6 ± 35,9                                             | 22,6 ± 2,2                                                   | 11,8 ± 3,0                                                   | 354,4 ± 102,6                                                  |
| <b>Volumenmangelstrick</b>  |               |                            |                                          |                                                         |                                                              |                                                              |                                                                |
| Gestorbene n=4              | 21,7 ± 6,6    | 495,7 ± 83,9               | 37,8 ± 14,6                              | 44,0 ± 14,2                                             | 26,0 ± 6,5                                                   | 12,8 ± 1,5                                                   | 181,5 ± 83,8                                                   |
| Überlebende n=2             | 29,2 ± 3,4    | 447,2 ± 121,3              | 29,5 ± 14,9                              | 56,0 ± 5,7                                              | 27,0 ± 11,3                                                  | 14,5 ± 2,1                                                   | 222,5 ± 116,7                                                  |
| <b>Pneumonie</b>            |               |                            |                                          |                                                         |                                                              |                                                              |                                                                |
| Gestorbene n=2              | 20,0 ± 5,1    | 578,3 ± 49,9               | 55,0 ± 7,1                               | 39,5 ± 12,0                                             | 27,5 ± 9,2                                                   | 14,5 ± 3,5                                                   | 104,0 ± 49,5                                                   |
| Überlebende n=2             | 27,3 ± 8,8    | 400,1 ± 152,1              | 27,5 ± 17,7                              | 36,0 ± 21,2                                             | 26,5 ± 6,4                                                   | 12,5 ± 3,5                                                   | 270,5 ± 139,3                                                  |
| <b>Sepsis</b>               |               |                            |                                          |                                                         |                                                              |                                                              |                                                                |
| Gestorbene n=1              | 24,3          | 445,6                      | 25,0                                     | 48,0                                                    | 27,0                                                         | 11,0                                                         | 235,0                                                          |
| Überlebende n=2             | 14,4 ± 4,6    | 484,7 ± 57,1               | 37,5 ± 10,6                              | 48,0 ± 2,8                                              | 24,5 ± 3,5                                                   | 12,0 ± 0,0                                                   | 197,0 ± 70,7                                                   |

### 3.4.3 Serum-ACE-Werte des Gesamtkollektivs

(Serum-ACE-Mittelwert im Vergleich zur 1. ACE-Kontrolle)

(siehe Tabelle 6)

In Tabelle 6 sind die ACE-Mittelwerte und die ersten ACE-Kontrollen der einzelnen Grunderkrankungen für Überlebende und Gestorbene zusammen aufgestellt.

Die gemessene ACE-Aktivität, der jeweilige Mittelwert im Vergleich zur jeweiligen ersten Kontrolle, ergibt annähernd gleiche Werte für die Aspirationspneumonien, Pneumonien und die septischen Krankheitsbilder, während bei den akuten Pankreatitiden die erste ACE-Kontrolle niedriger, bei den Intoxikationen und dem Volumenmangelschock aber höher gemessen wurde.

Tabelle 6 Serum-ACE bei ARDS in bezug auf verschiedene Grunderkrankungen. Es sind die MITTELWERTE und 1. KONTROLLWERTE der Gesamtkollektive (Überlebende und Gestorbene) dargestellt.

|                      |       | ACE MITTELWERTE | 1. ACE KONTROLLE |
|----------------------|-------|-----------------|------------------|
| Akute Pankreatitis   | (n=6) | 23,9 ± 13,4     | 14,4 ± 7,3       |
| Intoxikation         | (n=8) | 14,8 ± 8,5      | 18,3 ± 10,7      |
| Aspirationspneumonie | (n=7) | 16,1 ± 7,9      | 17,2 ± 9,5       |
| Volumenmangelschock  | (n=6) | 18,8 ± 4,7      | 24,2 ± 6,6       |
| Pneumonie            | (n=4) | 22,9 ± 6,1      | 22,7 ± 6,1       |
| Sepsis               | (n=3) | 20,2 ± 10,7     | 21,0 ± 4,5       |

3.5 Serum ACE Aktivität im Vergleich zu Parametern, die üblicherweise die Schwere der Lungenschädigung bei ARDS widerspiegeln.  
(dargestellt im Diagramm, jeweils Überlebende und Gestorbene getrennt)

3.5.1 ACE-Mittelwert im Vergleich zur mittleren  $AaDO_2$

Die Patienten, die ein ARDS überlebt haben, zeigten eine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen Serum-ACE und  $AaDO_2$  ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 8).

Demgegenüber fand sich bei den verstorbenen ARDS-Patienten zwischen Serum-ACE und  $AaDO_2$  eine signifikant negative Korrelation ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 9).

Abbildung 8

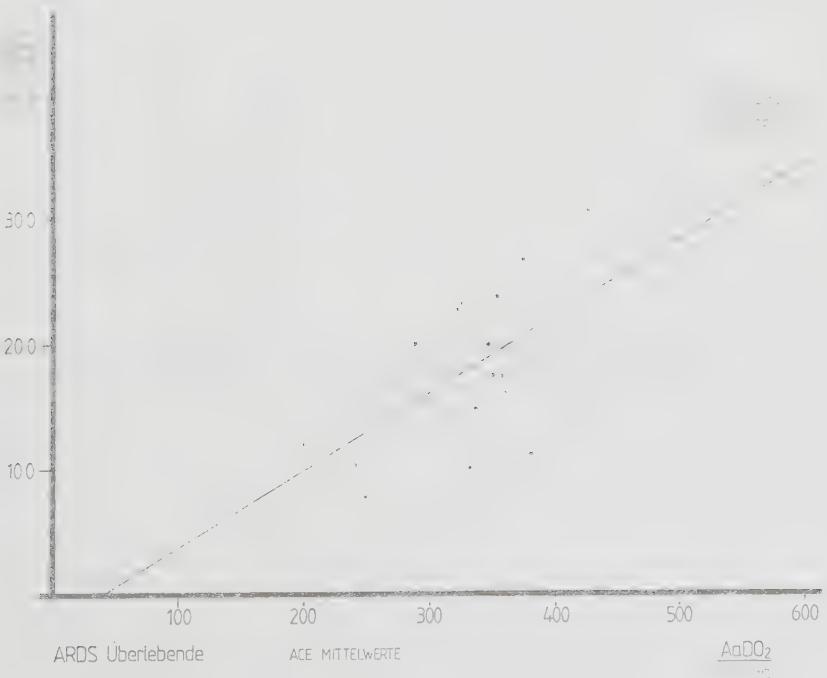
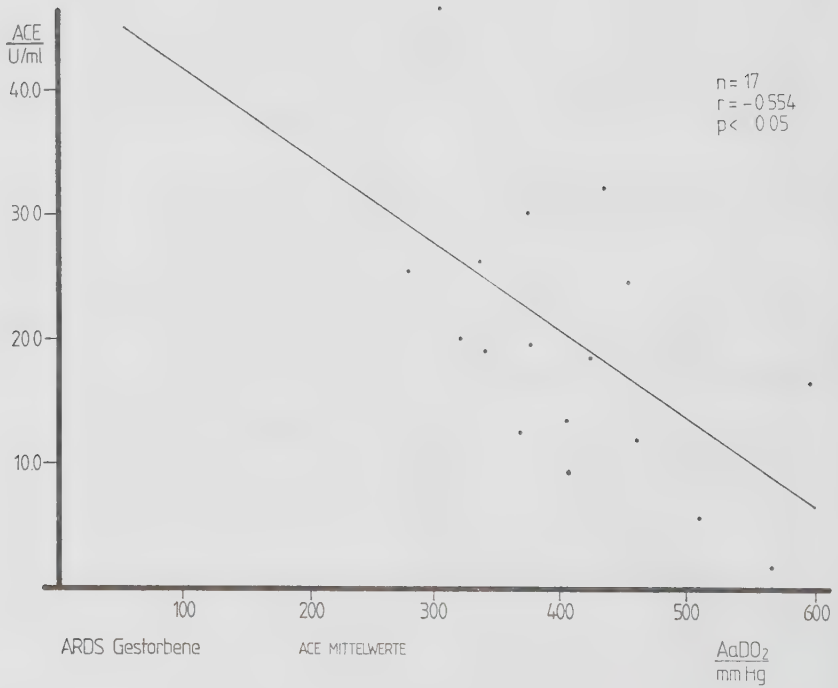


Abbildung 9



### 3.5.2 ACE Mittelwerte im Vergleich zum mittleren pulmonalen Shuntvolumen

In bezug auf das pulmonale Shuntvolumen besteht eine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen Serum-ACE und  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_t$  für die überlebenden Patienten ( $p \approx 0,05$ ) (Abbildung 10), eine statistisch signifikant negative Korrelation hingegen in der Gruppe der Gestorbenen ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 11).

Abbildung 10

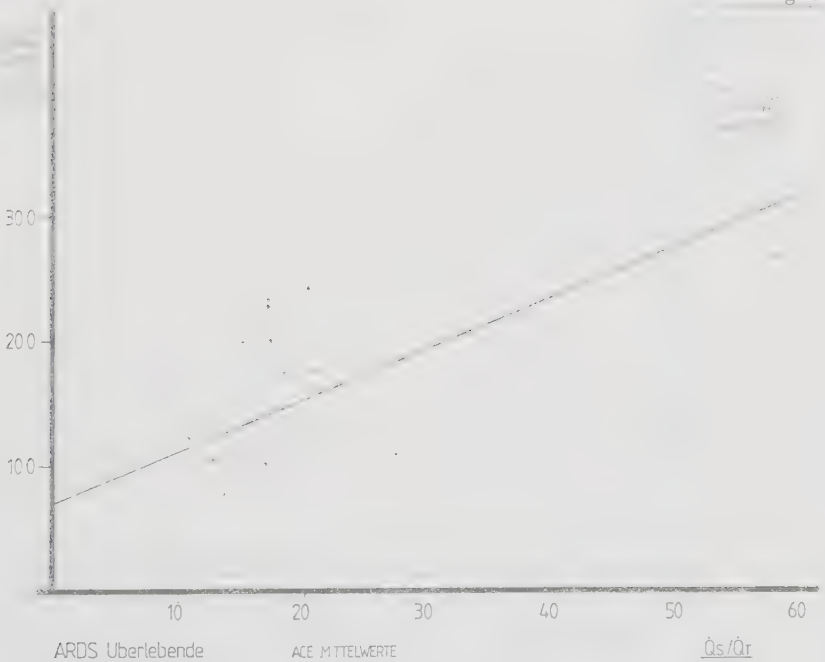
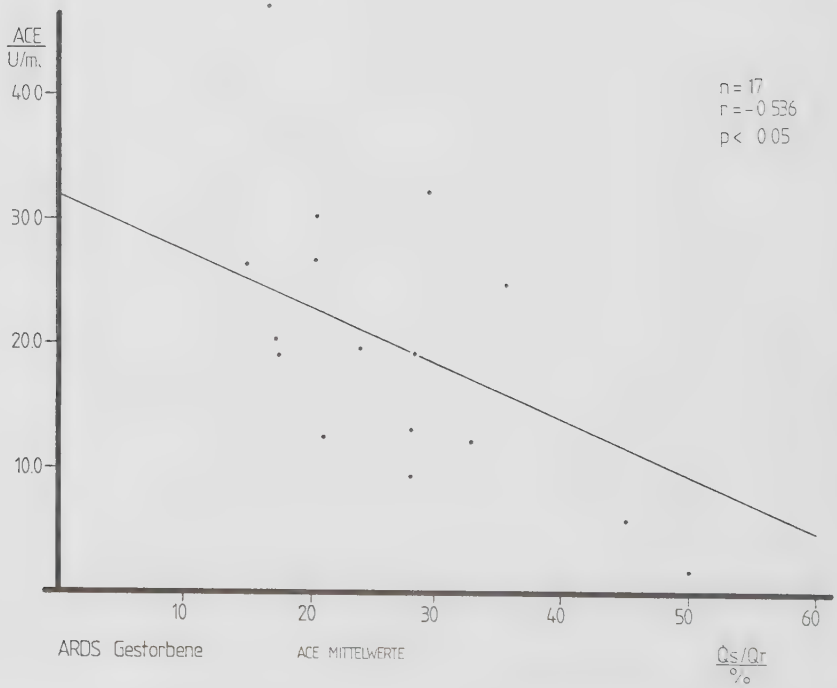


Abbildung 11



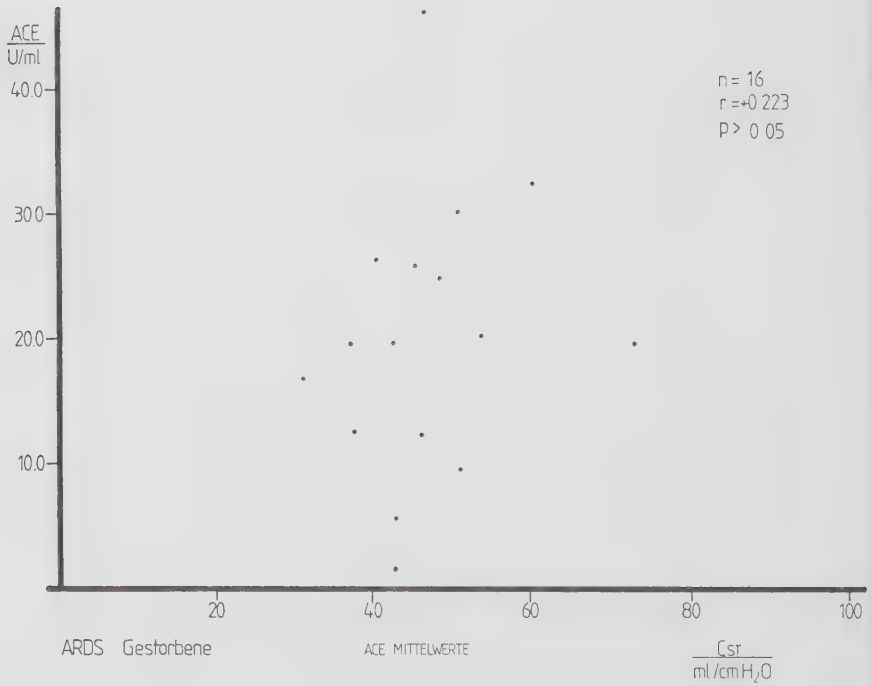
### 3.5.3 ACE-Mittelwerte im Vergleich zur mittleren thorako-pulmonalen Compliance

Es konnte weder für die überlebenden ARDS-Patienten ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 12) noch für die gestorbenen ARDS-Patienten ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 13) eine statistisch signifikante Korrelation gefunden werden.

Abbildung 12



Abbildung 13



#### 3.5.4 ACE-Mittelwerte im Vergleich zum mittleren inspiratorischen Spitzendruck

Wie bei der thorako-pulmonalen Compliance konnte auch für den inspiratorischen Spitzendruck weder für die Gruppe der überlebenden Patienten ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 14) noch für die gestorbenen ARDS-Patienten ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 15) eine statistisch signifikante Korrelation gefunden werden.

Abbildung 14

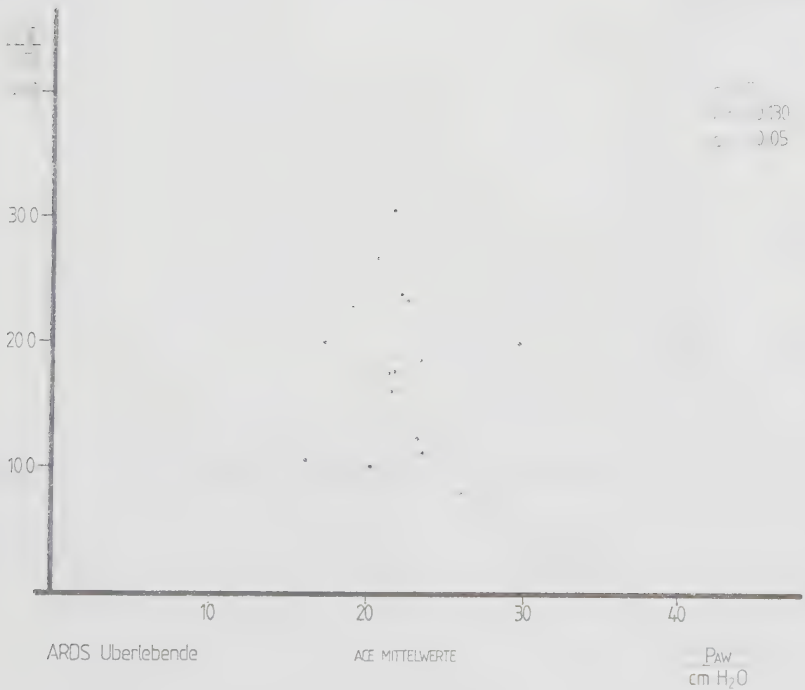
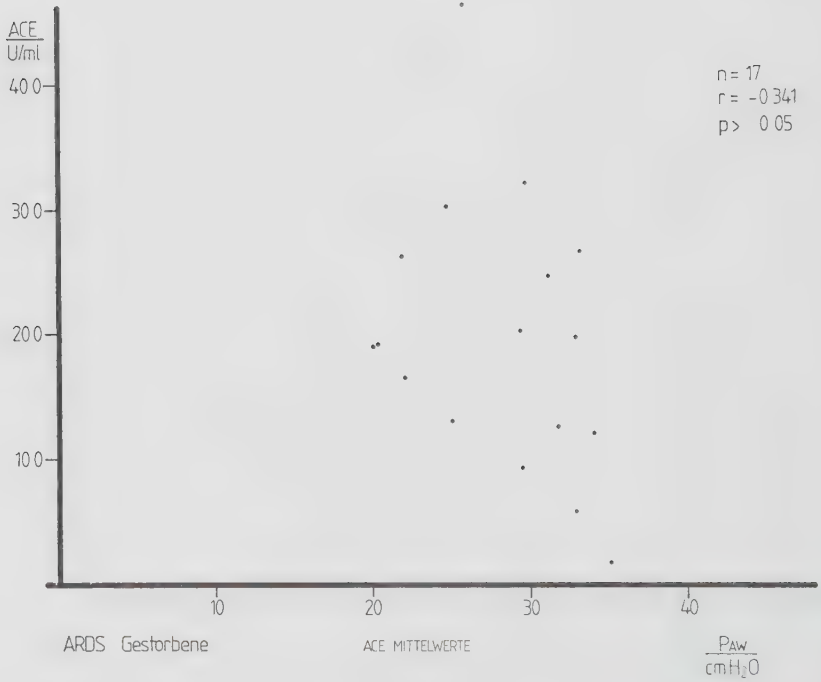


Abbildung 15



### 3.5.5 ACE Mittelwerte im Vergleich zum mittleren inspiratorischen Widerstand

Die Patienten, welche ein ARDS überlebt haben, zeigten eine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen Serum-ACE und inspiratorischem Widerstand ( $p \approx 0,05$ ) (Abbildung 16).

Bei den gestorbenen ARDS-Patienten (Abbildung 17) läßt sich dagegen keine statistisch signifikante Korrelation ( $p > 0,05$ ) erkennen.

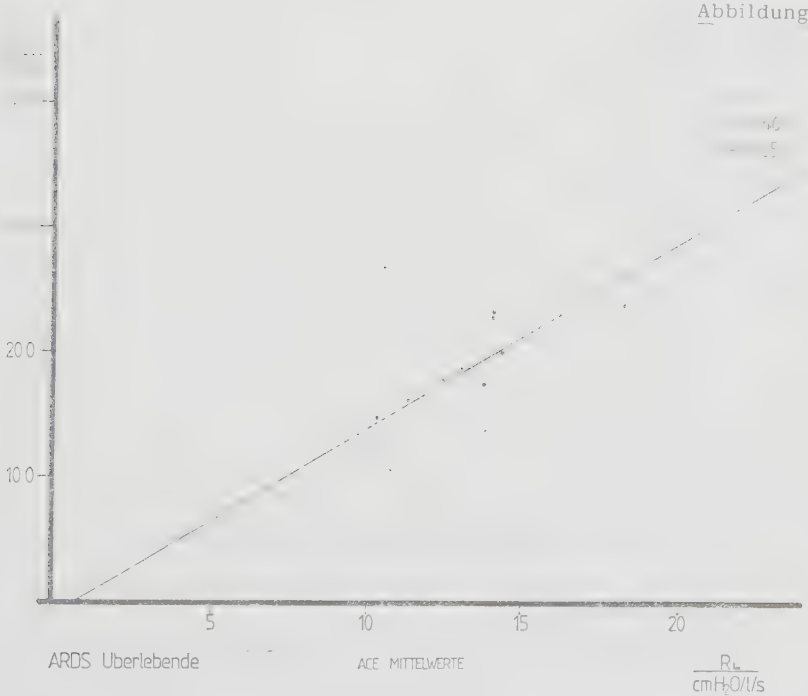
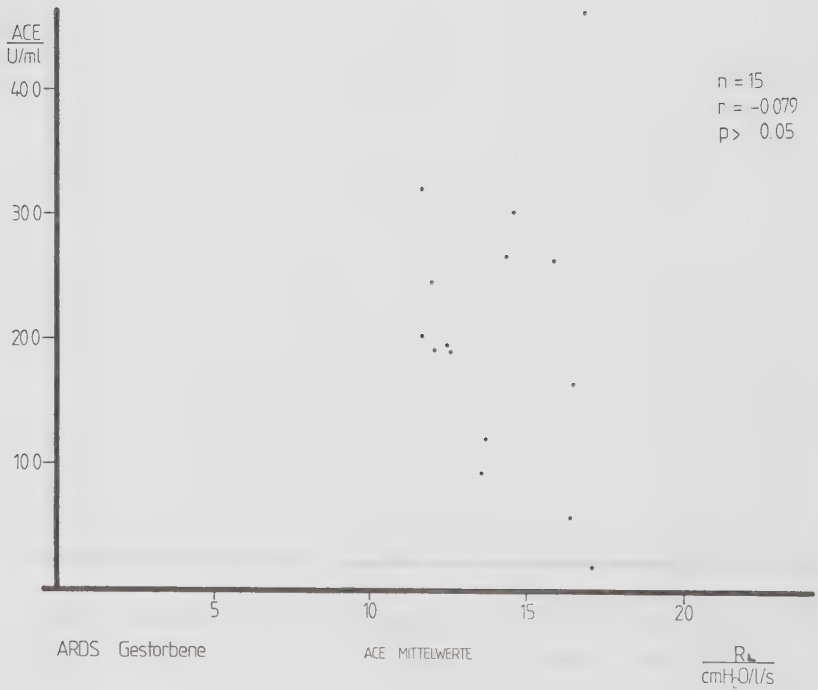


Abbildung 17



### 3.5.6 ACE-Mittelwerte im Vergleich zum mittleren $\text{PaO}_2$ ( $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2 = 1,0$ )

In bezug auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck besteht eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen Serum-ACE und  $\text{PaO}_2$  ( $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2 = 1,0$ ) für die Gruppe der überlebenden Patienten ( $p < 0,01$ ) (Abbildung 18) und eine statistisch signifikant positive Korrelation für die gestorbenen ARDS-Patienten ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 19).

Abbildung 18

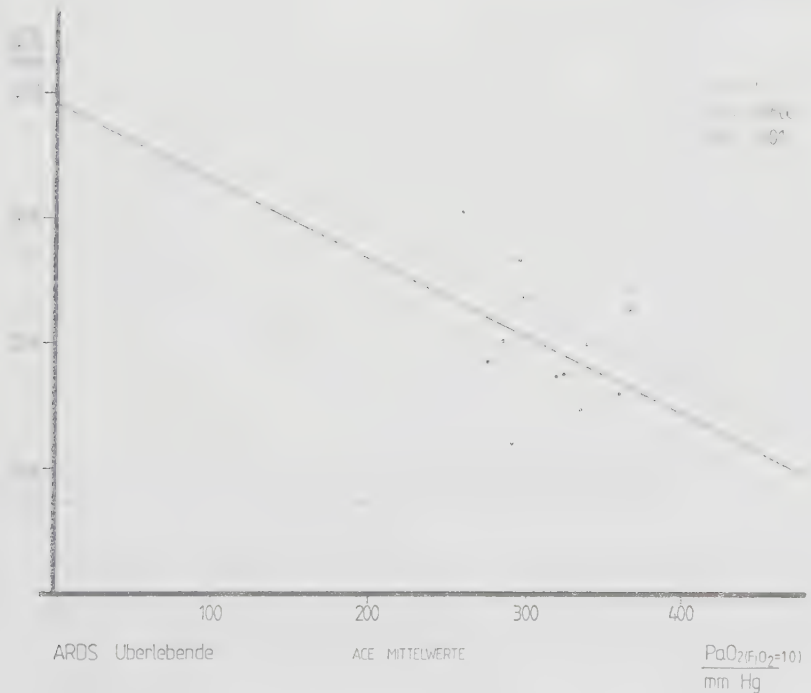
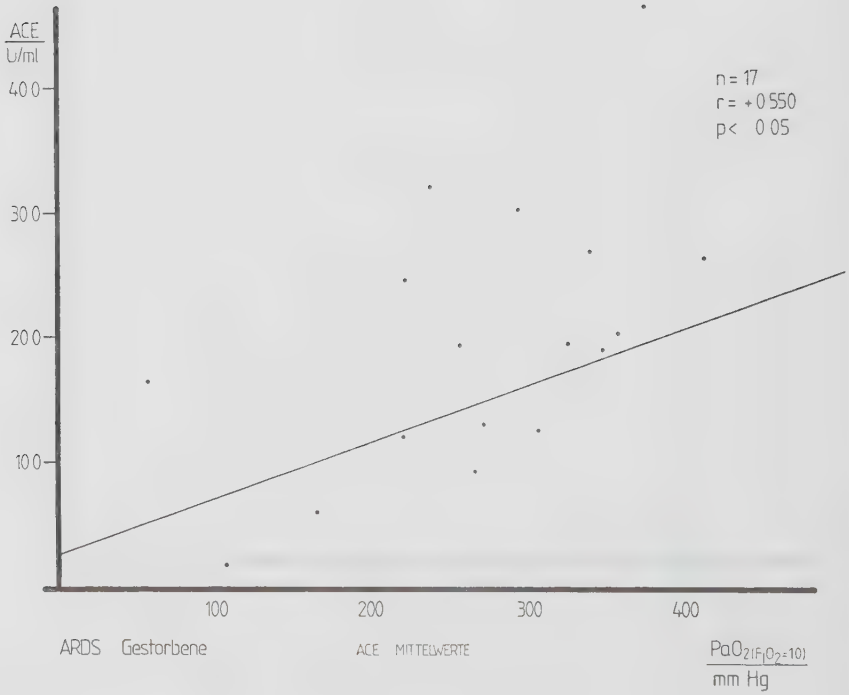


Abbildung 19



### 3.5.7 Erste ACE Kontrolle im Vergleich zur $AaDO_2$ (erster Kontrollwert)

Die Gruppe der überlebenden ARDS-Patienten zeigte eine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen erster ACE-Kontrolle und alveolo-arterieller Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $p < 0,002$ ) (Abbildung 20).

Bei den Patienten, die ein ARDS nicht überlebt haben (Abbildung 21), läßt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $p > 0,05$ ) erkennen.

Abbildung 20

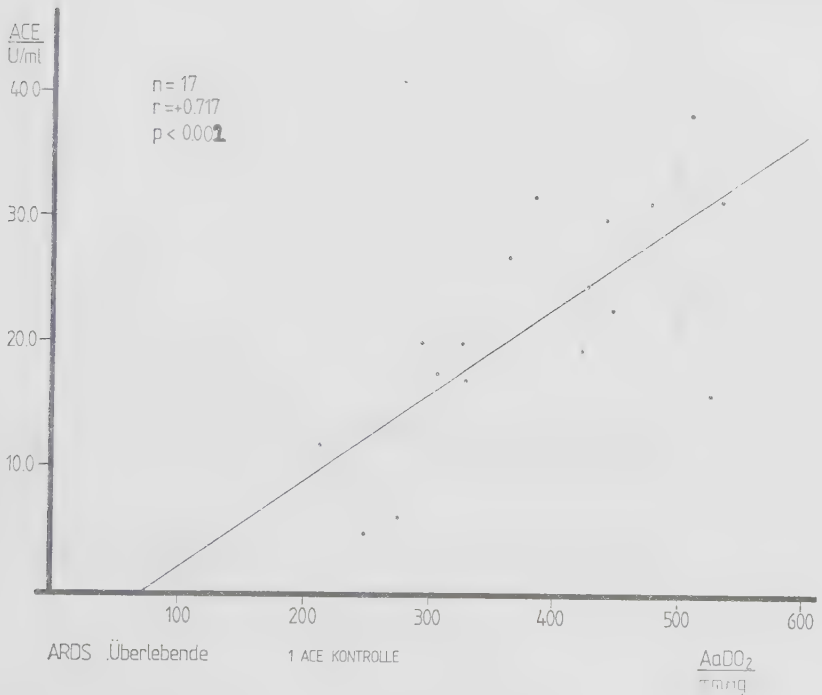
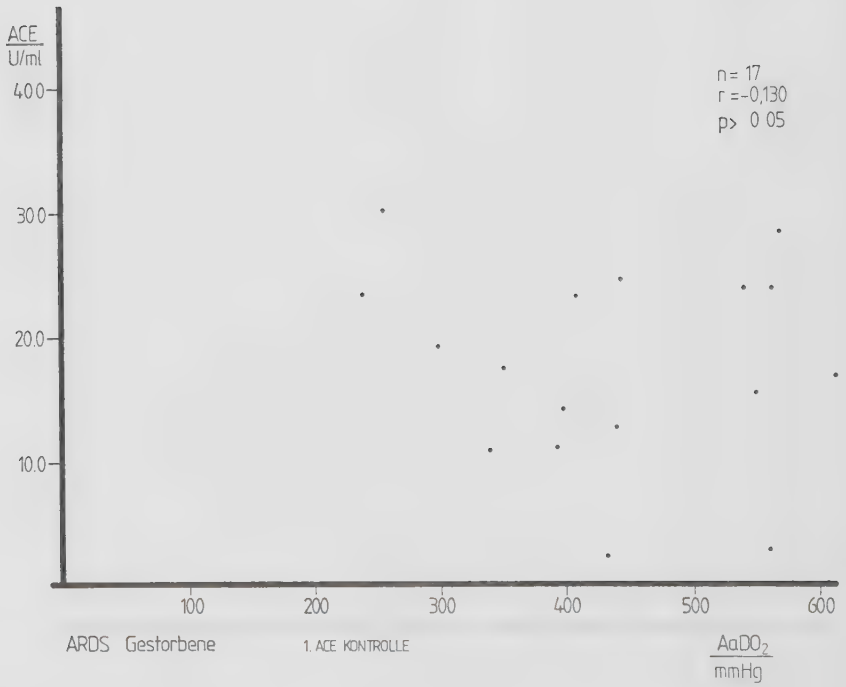


Abbildung 21



### 3.5.8 Erste ACE Kontrolle im Vergleich zum pulmonalen Shuntvolumen (erster Kontrollwert)

Wie bei der  $AaDO_2$  läßt sich auch beim pulmonalen Shuntvolumen für die überlebenden Patienten eine statistisch signifikant positive Korrelation ( $p < 0,05$ ) erkennen (Abbildung 22).

Keine statistisch signifikante Korrelation besteht für die Gruppe der gestorbenen ARDS-Patienten ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 23).

Abbildung 22

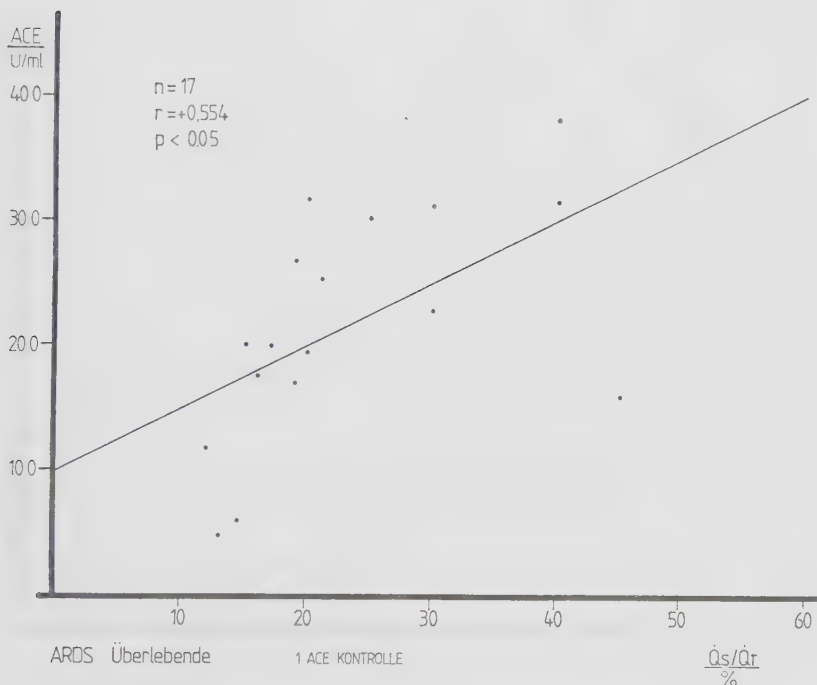
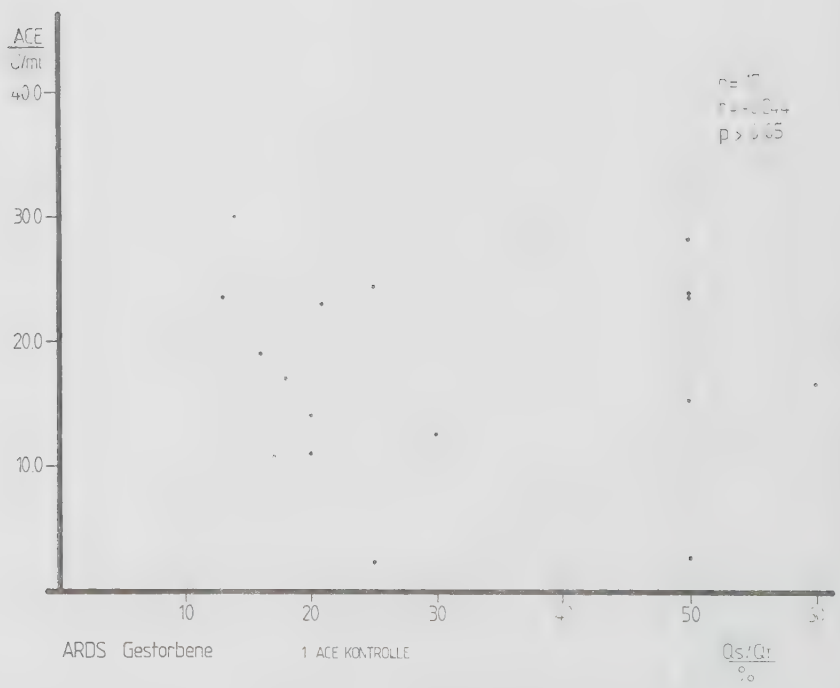


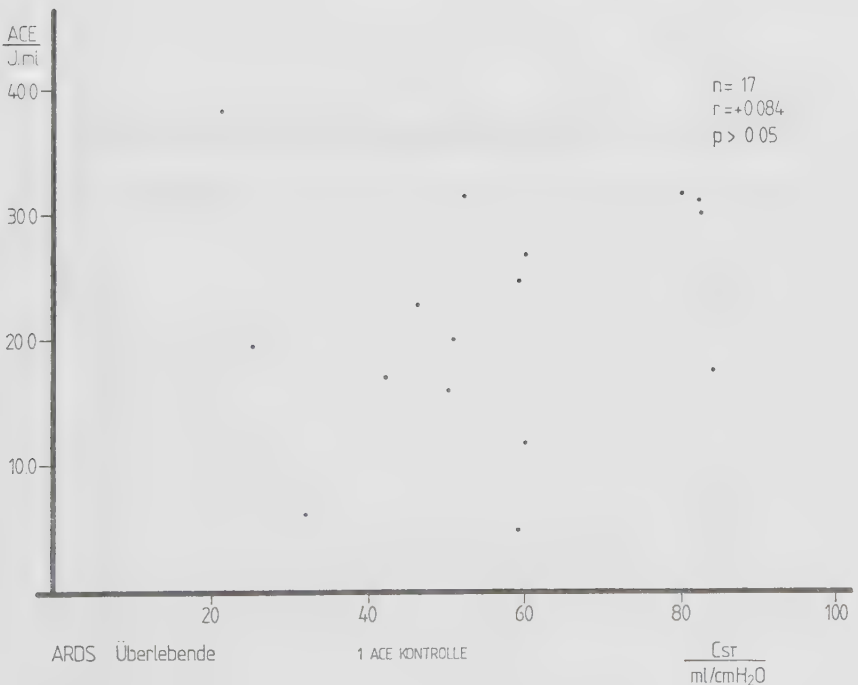
Abbildung 23

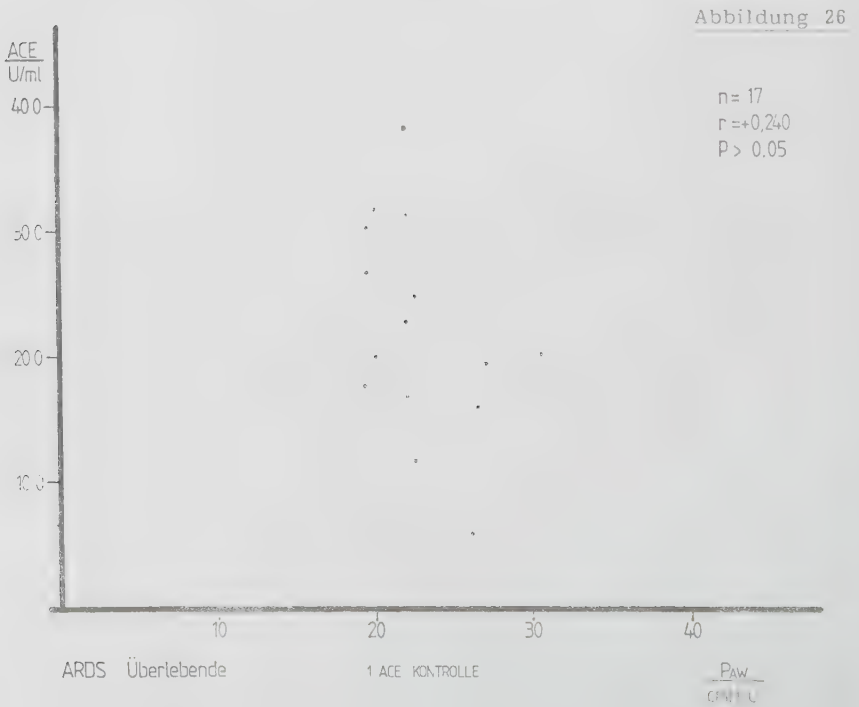
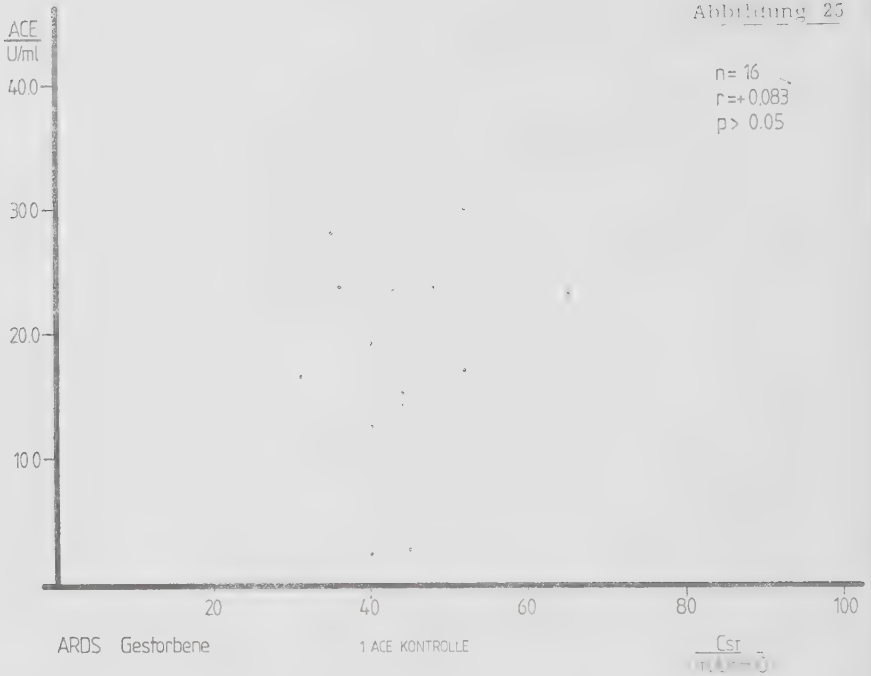


3.5.9 Erste ACE Kontrolle im Vergleich zur thorako pulmonalen Compliance,  
bis zum inspiratorischen Spitzendruck und zum inspiratorischen Widerstand  
3.5.11 (jeweils erste Kontrollwerte)

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen ( $p > 0,05$ ) für die überlebenden und gestorbenen ARDS-Patienten im Hinblick auf die erste ACE-Kontrolle im Vergleich zur thorako-pulmonalen Compliance (Abbildung 24 und Abbildung 25), zum inspiratorischen Spitzendruck (Abbildung 26 und Abbildung 27) und zum inspiratorischen Widerstand (Abbildung 28 und Abbildung 29).

Abbildung 24





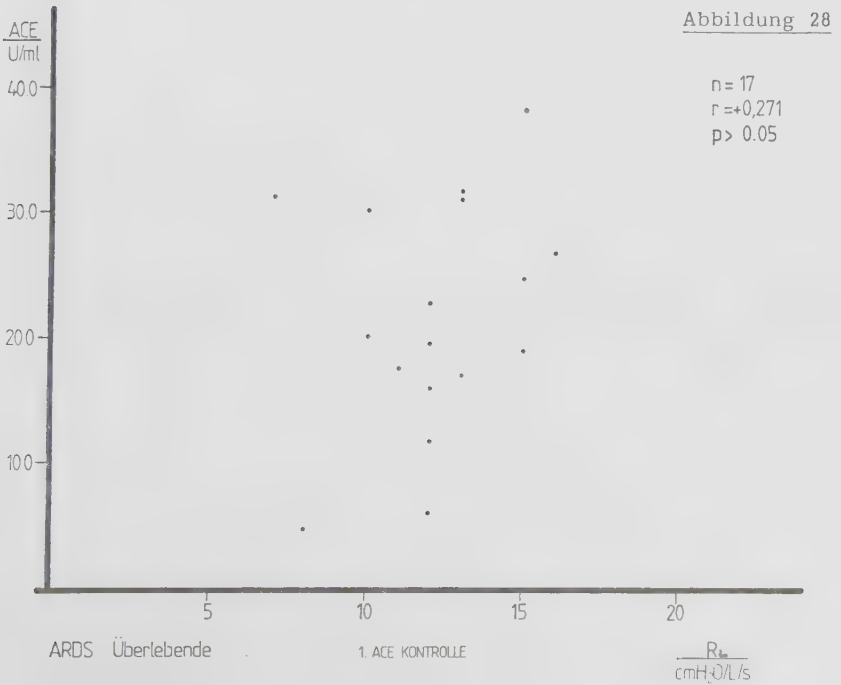
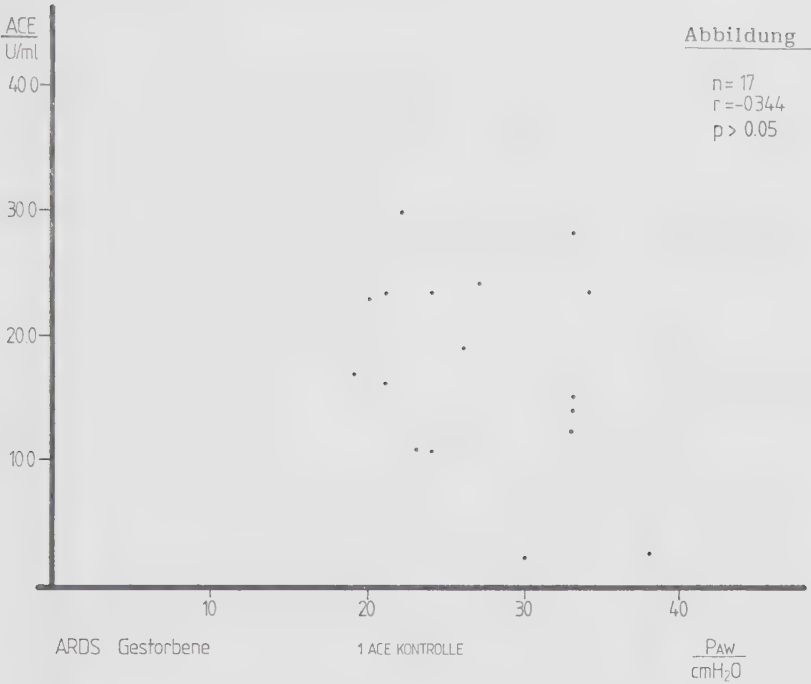
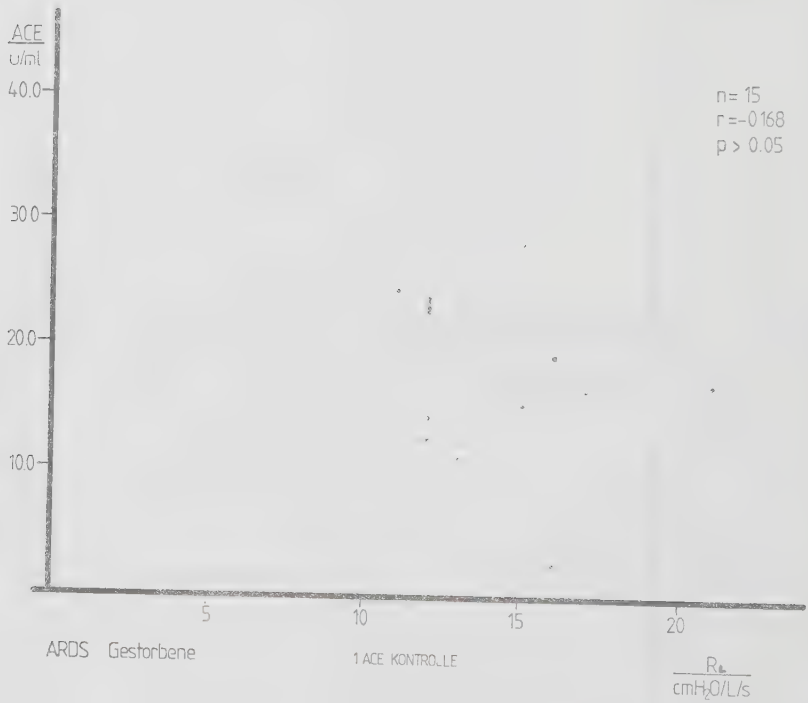


Abbildung 29



### 3.5.12 Erste ACE-Kontrolle im Vergleich zum $\text{PaO}_2$ ( $\text{F}_{\text{I}}\text{O}_2 = 1,0$ ) (erster Kontrollwert)

Die überlebenden ARDS-Patienten zeigten eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen erster ACE-Kontrolle und arteriellem Sauerstoffpartialdruck  $\text{PaO}_2$  ( $p < 0,002$ ) (Abbildung 30).

Demgegenüber fand sich in der Gruppe der gestorbenen ARDS-Patienten keine statistisch signifikante Korrelation ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 31).

Abbildung 30

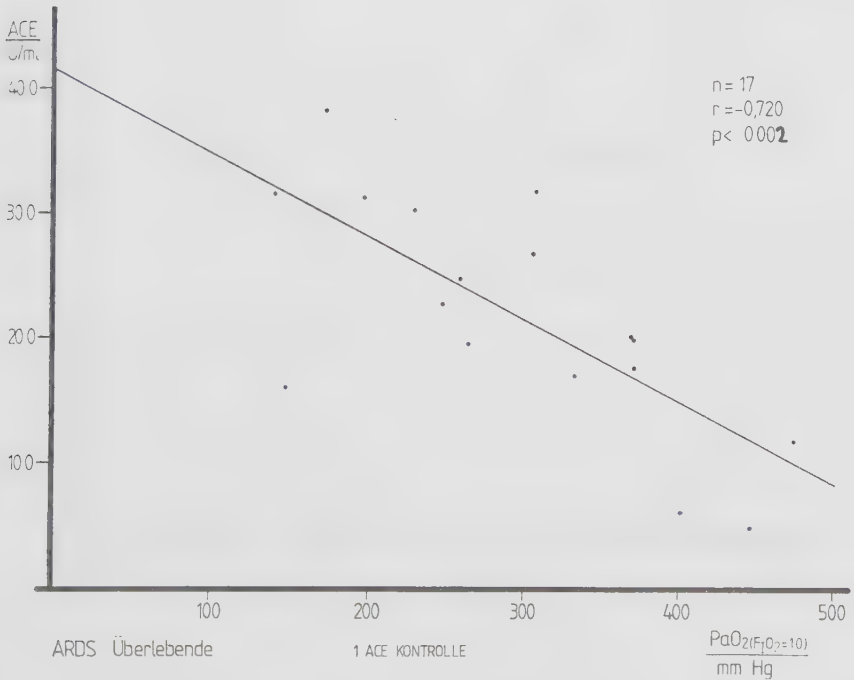
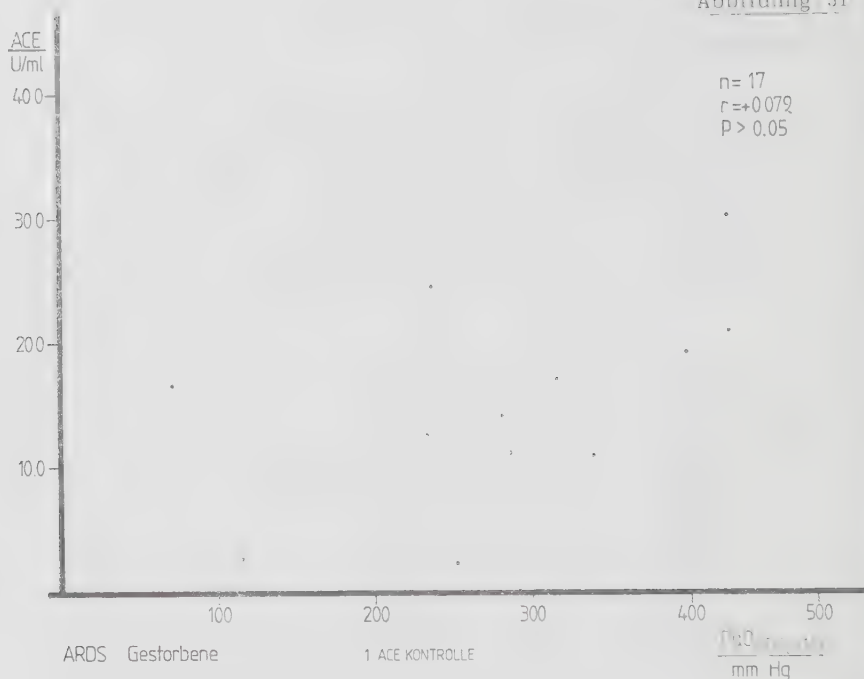


Abbildung 31



### 3.6 ACE-Kontrolle nach 1/2 Jahr

Bei 9 Patienten, die das ARDS überlebt haben, konnten wir 6 Monate nach Genesung eine erneute Kontrolle des Serum-ACE durchführen.

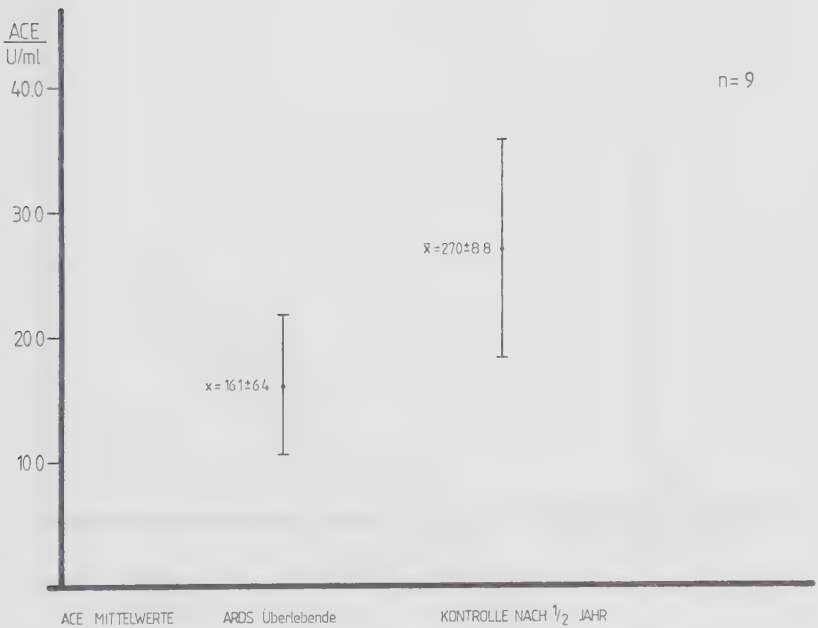
Mit der Kontrolle nach 1/2 Jahr werden die ACE-Mittelwerte, die erste ACE-Kontrolle nach 24 Stunden und die zweite ACE-Kontrolle nach 72 Stunden verglichen. Das Verhalten der einzelnen Werte ist in den folgenden Abbildungen dargestellt.

Die gleichzeitig durchgeführte Lungenfunktionsprüfung ergab 1/2 Jahr nach Genesung für die Vitalkapazität (VC), das Residualvolumen (RV), die totale Lungenkapazität (TLC), die 1-Sekunden-Kapazität ( $FEV_1$ ), die Resistance<sub>totalis</sub> ( $R_t$ ), den expiratorischen Spitzenfluß (PEF) und den mittleren expiratorischen Fluß bei 75, 50 und 25 % der Vitalkapazität ( $MEF_{75, 50, 25}$ ) und die arteriellen Blutgase altersentsprechende Werte.

### 3.6.1 ACE-Mittelwerte im Vergleich zur ACE-Kontrolle nach 1/2 Jahr

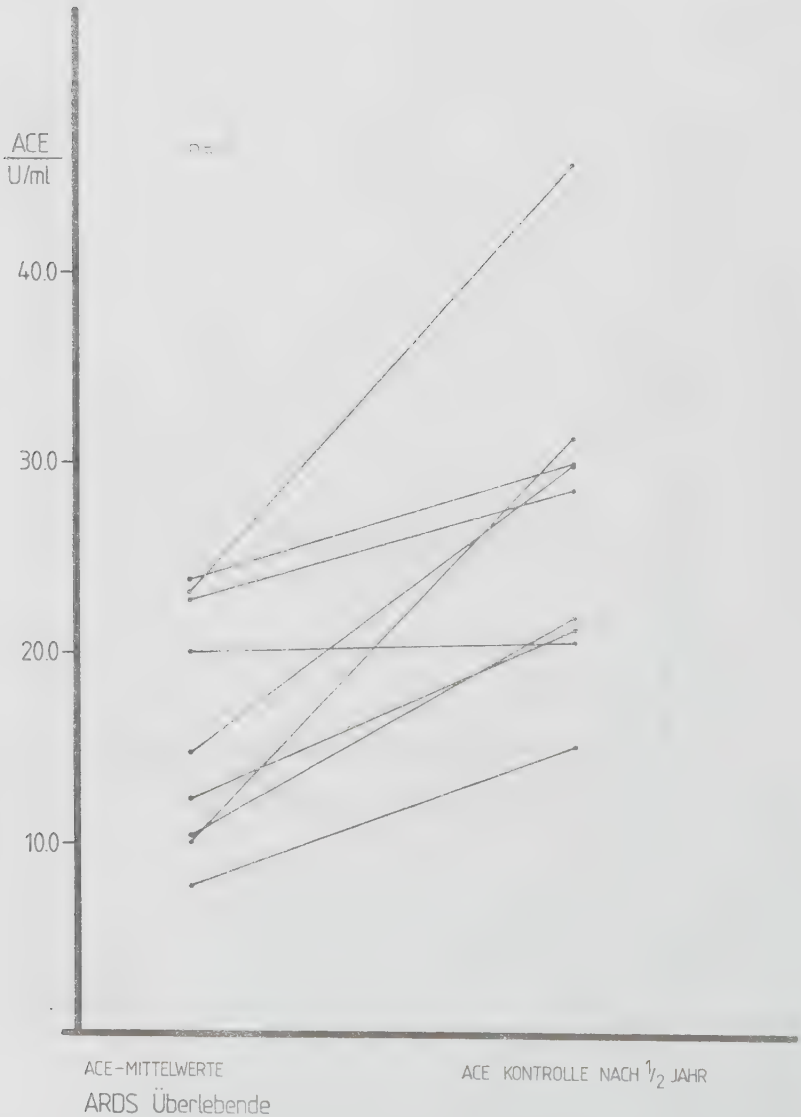
Bei dieser Gegenüberstellung fand sich ein deutlicher Anstieg des Serum-ACE von  $\bar{x} = 16,1 \pm 6,4$  U/ml während des Aufenthaltes auf der Intensivstation auf  $\bar{x} = 27,0 \pm 8,8$  U/ml 6 Monate nach der Genesung (Abbildung 32).

Abbildung 32



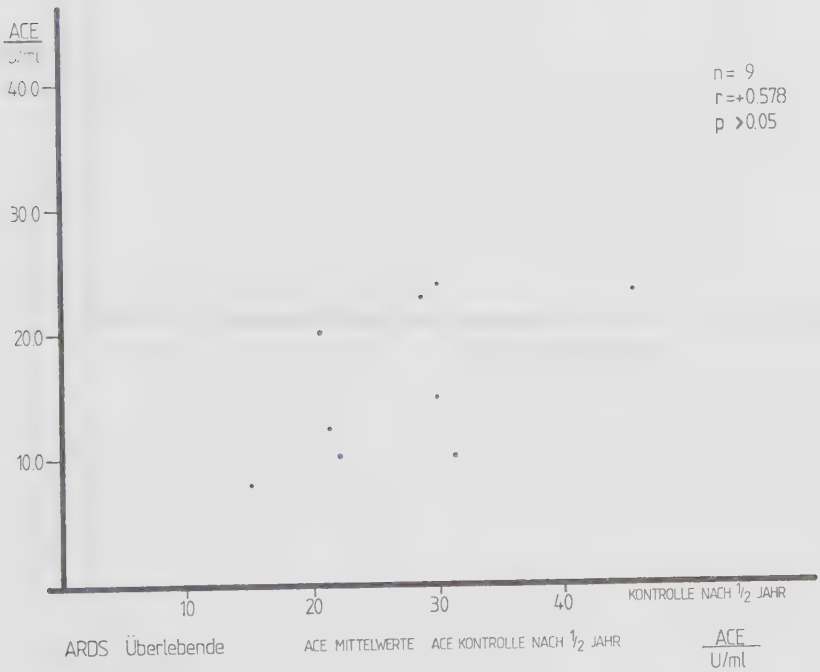
Dabei zeigt sich auf Abbildung 33 deutlich, daß alle Patienten bei der Kontrolluntersuchung 6 Monate später ein höheres Serum-ACE aufwiesen.

Abbildung 33



Die Abbildung 34 schließlich zeigt dabei, daß keine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen mittlerem Serum-ACE während des Aufenthaltes auf der Intensivstation und der Kontrolle 6 Monate nach der Entlassung besteht ( $p > 0,05$ ).

Abbildung 34



- 3.3.2 Erste ACE-Kontrolle nach 24 Stunden und
- bis zweite ACE-Kontrolle nach 72 Stunden
- 3.6.3 im Vergleich zur ACE-Kontrolle nach 1/2 Jahr

Ähnlich den Ergebnissen des Vergleichs der ACE-Mittelwerte mit den ACE-Kontrollen nach 6 Monaten sind die Ergebnisse beider ACE-Kontrollen nach 24 bzw. 72 Stunden im Vergleich zur Kontrolle nach 6 Monaten.

Es fand sich ein deutlicher Anstieg des Serum-ACE von

$18,5 \pm 9,9$  U/ml der ersten ACE-Kontrolle (Abbildung 35) sowie von  $17,2 \pm 7,1$  U/ml der zweiten ACE-Kontrolle (Abbildung 36) auf  $27,0 \pm 8,8$  U/ml 6 Monate nach der Genesung der Patienten.

Auch war die Serum-ACE-Aktivität der Kontrolle nach 1/2 Jahr gegenüber der ersten ACE-Kontrolle bzw. gegenüber der zweiten ACE-Kontrolle (24 und 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation), mit drei Ausnahmen beim 24-Stunden-Wert, auf die einzelnen Patienten bezogen, stets deutlich erhöht (Abbildung 37 und Abbildung 38).

Vergleicht man die erste ACE-Kontrolle nach 24 Stunden bzw. die zweite ACE-Kontrolle nach 72 Stunden mit der ACE-Kontrolle nach 6 Monaten und stellt diese in einem Diagramm dar, fallen die statistisch signifikant positiven Korrelationen auf, die für die erste ACE-Kontrolle mit  $p < 0,002$  (Abbildung 39) und für die zweite ACE-Kontrolle mit  $p < 0,05$  (Abbildung 40) bestimmt wurden.

Abbildung 35

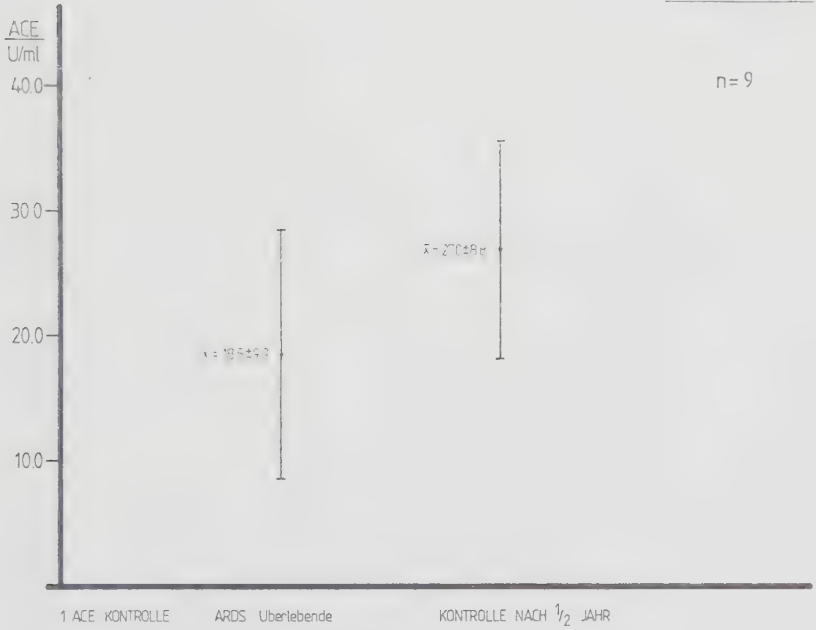


Abbildung 36

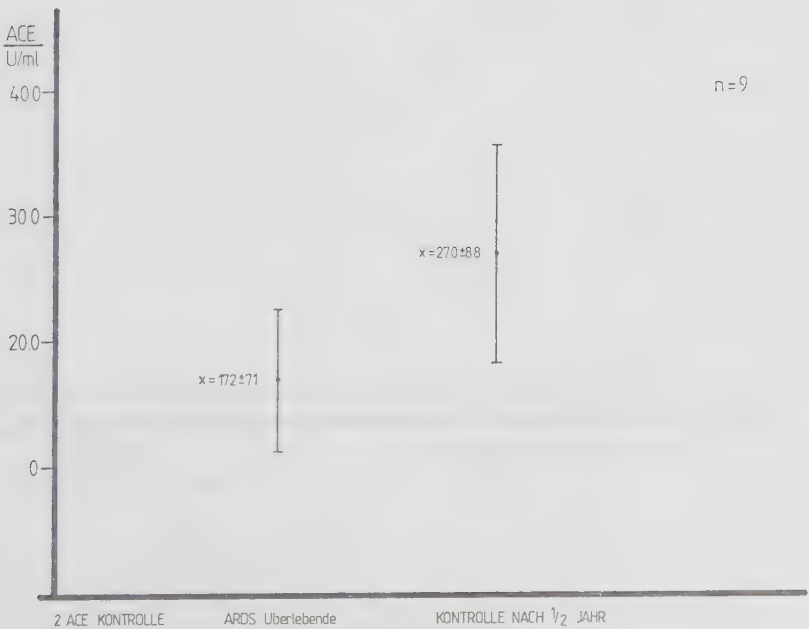


Abbildung 37

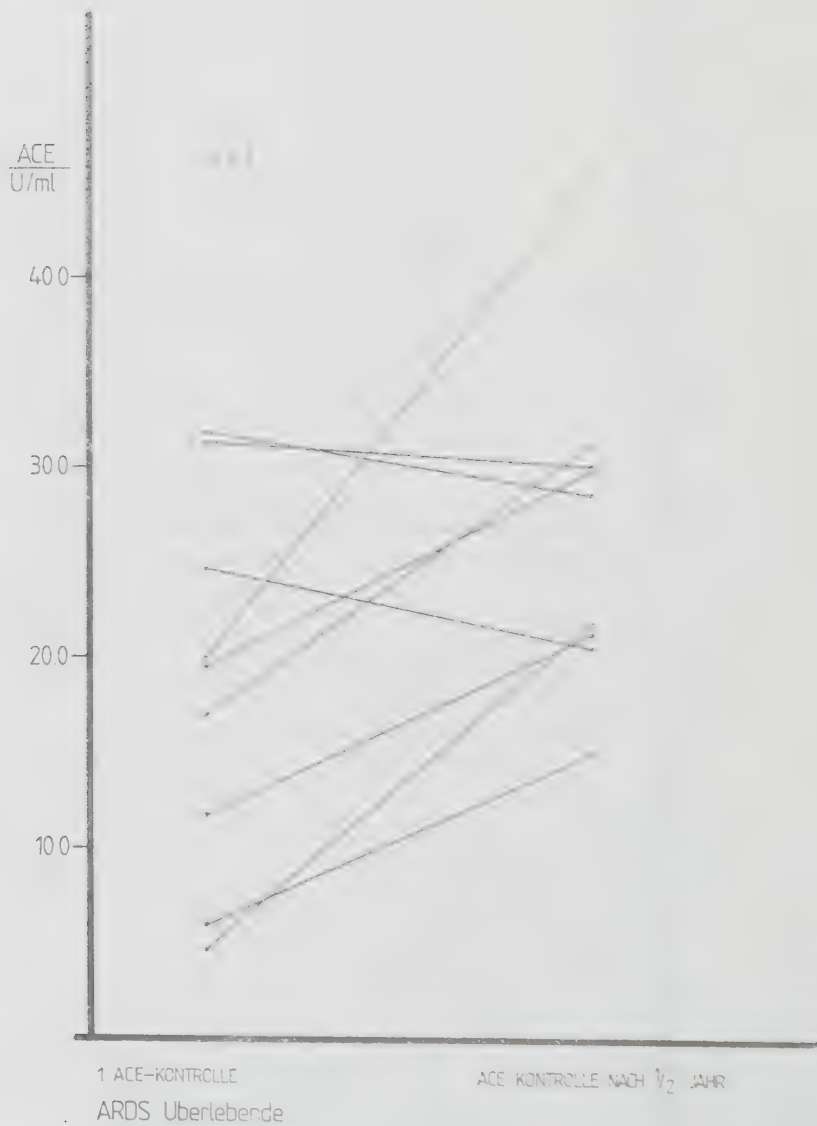
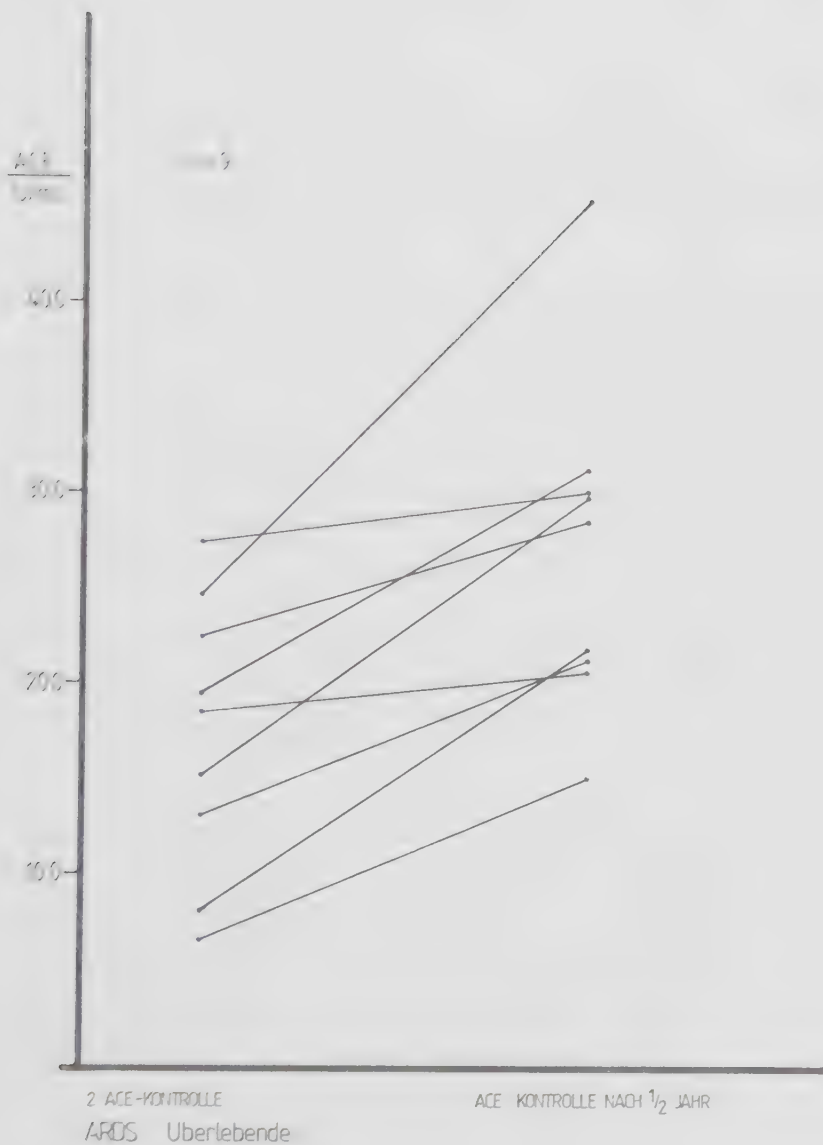
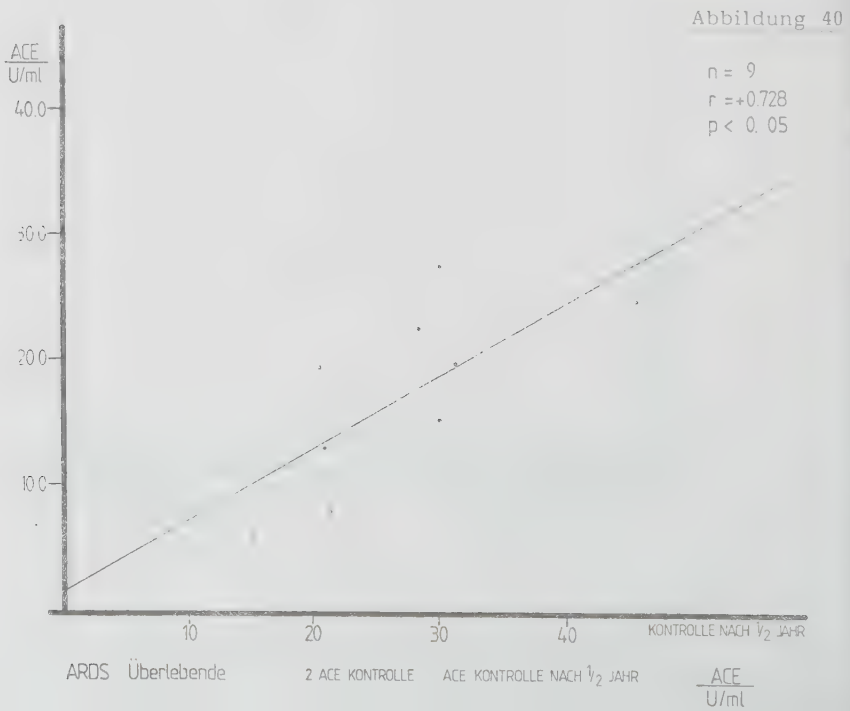
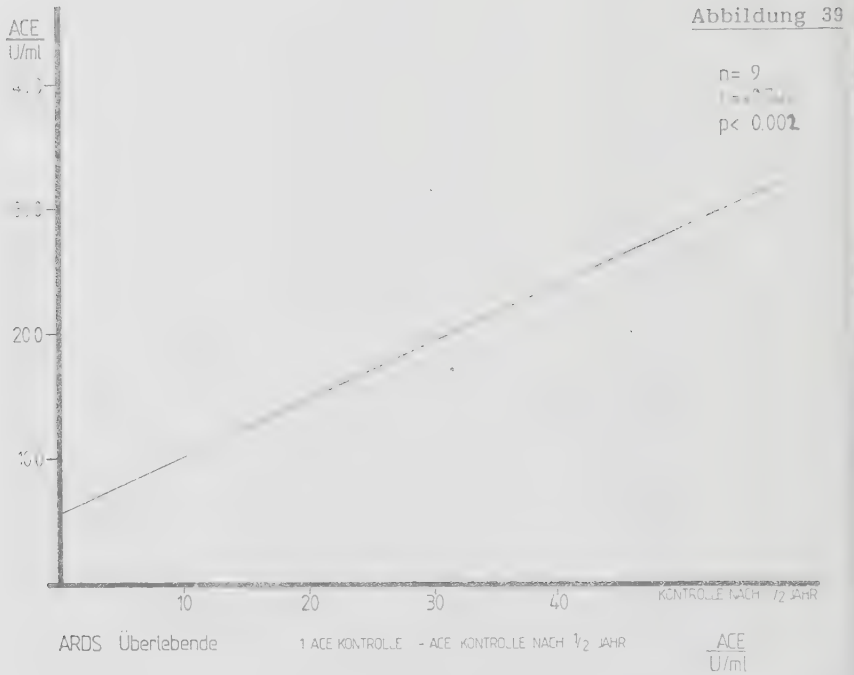


Abbildung 38





#### 4. DISKUSSION

Das ARDS ist durch eine akut auftretende, therapierefraktäre arterielle Hypoxie ohne vorbestehende pulmonale Erkrankung, einhergehend mit schwerster Atemnot gekennzeichnet (43, 77).

Die Prognose dieses Krankheitsbildes ist trotz intensiver therapeutischer Maßnahmen auch heute noch sehr schlecht (43). So variiert die Letalität zwischen 50 und 80 %, je nach Schweregrad des akuten Lungenversagens und der untersuchten Patientengruppe (2, 43, 49, 74).

Diese Ergebnisse decken sich mit unserer Studie von 34 Patienten, wobei insgesamt 17 Patienten (50 %) gestorben sind. Allerdings ergeben sich hier Unterschiede hinsichtlich der zugrundeliegenden Erkrankung (siehe Tabelle 4). So verstarben z. B. alle 6 Patienten mit akuter Pankreatitis, während nur 25 % der ARDS-Patienten mit Intoxikation gestorben sind.

Wegen der jeweils kleinen Patientengruppen kann jedoch von uns keine allgemeingültige Aussage über die Letalität bei ARDS gemacht werden.

Insgesamt ist dieses Krankheitsbild trotz der hohen Letalitätsrate des erkrankten Patientengutes noch wenig untersucht worden, so daß es bis heute nur eine symptomatische Behandlung dieser Lungenerkrankung gibt.

Aus dieser Tatsache heraus ergibt sich der Wunsch nach der Suche eines prognostischen Parameters, der eventuell auch über die Schwere und den Verlauf des Krankheitsbildes informieren könnte.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) ein solcher Parameter sein könnte.

Bakhle und Mitarbeiter (6) bezeichneten schon 1968 LCE (Lung-Converting-Enzyme) als "brauchbaren Endothelzellmarker".

Aufgrund seiner Lokalisation in den Endothelzellen der Lungenkapillaren könnte es ein Index für pulmonale mikrovaskuläre Schäden sein.

Andere Autoren sehen im Monitoring der ACE-Aktivität bei verschiedenen chronischen Lungenerkrankungen (3, 29, 44, 45, 47, 64) und auch bei drohender akuter Lungenschädigung (3, 29, 47, 108) einigen klinischen Wert.

In experimentellen Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß bei akuter toxischer Lungenschädigung ein vorübergehender Anstieg des S-ACE zu beobachten ist (17, 44, 45, 46).

Das ACE wurde auch für die klinische Diagnostik beim Menschen bedeutsam.

Die erste Darstellung veränderter Serum-ACE-Aktivität im Hinblick auf Lungenerkrankungen beim Menschen machten im Jahr 1975 Lieberman und Mitarbeiter, als sie die Serum-ACE-Konzentration bei 15 von 17 (88 %) ihrer Patienten mit unbehandelter aktiver Lungensarkoidose (M. Boeck) erhöht, bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, Lungen-Ca, Tbc und zystischer Fibrose dagegen erniedrigt fanden.

Bei M. Hodgkin, M. Crohn, Colitis ulcerosa und Lebercirrhose wurde die Serum-ACE-Aktivität im Normbereich gefunden (64).

Bei einem Kontrollkollektiv von 172 gesunden Probanden berichtete Lieberman ebenfalls 1975 von einer mittleren Serum-ACE-Aktivität von  $22,8 \pm 6,0$  U/ml (65).

Bis heute gibt es zahlreiche Studien, die sich ebenfalls mit dem Normbereich des Serum-ACE beschäftigen. Insbesondere beschrieben

|                   |                                                      |
|-------------------|------------------------------------------------------|
| Bedrossian et al. | (S-ACE $\bar{x} = 28,9 \pm 6,6$ U/ml, n = 24) (9),   |
| Casey et al.      | (S-ACE $\bar{x} = 26,8 \pm 4,8$ U/ml, n = 55) (19),  |
| Fanburg et al.    | (S-ACE $\bar{x} = 28,2 \pm 11,3$ U/ml, n = 84) (29), |

|                        |                                                        |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Fourrier et al.        | (S-ACE $\bar{x} = 25,2 \pm 4,7$ U/ml, n = 40) (30),    |
| Grönhagen-Riska et al. | (S-ACE $\bar{x} = 32,1 \pm 7,7$ U/ml, n = 90) (34),    |
| Silverstein et al.     | (S-ACE $\bar{x} = 28,6 \pm 7,5$ U/ml, n = 63) (95),    |
| Silverstein et al.     | (S-ACE $\bar{x} = 32,2 \pm 1,3$ U/ml, n = 58) (96) und |
| Studdy et al.          | (S-ACE $\bar{x} = 34 \pm 9$ U/ml, n = 80) (105).       |

in ihren Kontrollgruppen ähnliche Serum-ACE-Werte wie die der Mainzer Kontrollgruppe von 60 gesunden Mitarbeitern und Studenten der Universitätskliniken, der mit  $\bar{x} = 32,0 \pm 7,0$  U/ml bestimmt wurde (66, 107).

Bedrossian et al. berichteten 1978 erstmals über erniedrigte Serum-ACE-Aktivitäten bei akutem Lungenversagen (S-ACE  $\bar{x} = 14,6 \pm 5,6$  U/ml, n = 13) gegenüber  $\bar{x} = 28,9 \pm 6,6$  U/ml im Kontrollkollektiv (n = 24) (9). Casey et al. fanden 1981 bei Patienten mit ARDS ebenfalls deutlich erniedrigte Serum-ACE-Spiegel im Vergleich zu gesunden Personen (ARDS ohne Sepsis S-ACE  $\bar{x} = 19,0 \pm 5,5$  U/ml, n = 7, ARDS mit Sepsis S-ACE  $\bar{x} = 8,6 \pm 2,3$  U/ml, n = 5 gegenüber S-ACE  $\bar{x} = 26,8 \pm 4,8$  U/ml der Kontrollgruppe n = 24) (19).

Fourrier et al. untersuchten 1983 36 Patienten mit akutem Lungenversagen. Auch sie fanden bei den ARDS-Patienten deutlich erniedrigte Serum-ACE-Aktivitäten im Vergleich zum Kontrollkollektiv (S-ACE  $\bar{x} = 17,05 \pm 5,85$  U/ml, n = 36 bei ARDS gegenüber S-ACE  $\bar{x} = 25,2 \pm 4,7$  U/ml, n = 40) (30).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit denen der vorgenannten Autoren (9, 19, 30) im wesentlichen überein.

Wie bereits in früheren Studien (101, 102, 103), so haben wir auch jetzt bei 34 Patienten mit akutem Lungenversagen wieder deutlich unter der Norm liegende Serum-ACE-Aktivitäten festgestellt (S-ACE  $\bar{x} = 18,8 \pm 9,0$  bei ARDS gegenüber S-ACE  $\bar{x} = 32,0 \pm 7,0$  U/ml gesunder Probanden, n = 60) (66, 107).

Als Ursache der niedrigen Serum-ACE-Aktivität bei akutem Lungenversagen wird allgemein eine Schädigung des Kapillarendothels der

Lunge bei ARDS angesehen (9, 30, 44, 45, 46, 47, 67, 79, 101, 102, 103).

Von diesem Pathomechanismus ausgehend, sollte man zu Beginn eines akuten Lungenversagens jedoch erhöhte Serum-ACE-Spiegel erwarten, denn ungeachtet einiger Kontroversen ist das ACE im peripheren Blut identisch mit dem, welches im pulmonalen Vaskularendothelium vorliegt (51, 82, 115).

Erhöhte Serum-ACE-Werte nach akuter Lungenschädigung konnten in der Tat im Tierversuch von mehreren Autoren nachgewiesen werden (14, 45, 16, 67).

Hollinger et al. zeigten bei experimentell induzierter, toxisch bedingter Lungenschädigung an Ratten und Mäusen durch intraperitoneale Injektionen von Paraquat sowie Thioharnstoff und Gabe von einzelnen oralen Dosen von Tetrachlorkohlenstoff in der frühen Phase des anschließenden Lungenversagens ein deutlich erhöhtes Serum-ACE bei gleichzeitiger Abnahme der gesamten Lungen-ACE-Aktivität (44, 45, 46).

Die Serum-ACE-Anstiege waren jedoch nur vorübergehend für wenige Stunden mit einer Tendenz zur Normalisierung nach etwa 24 Stunden (44, 45) oder etwas ausgeprägter über mehr als 24 Stunden bei Tetrachlorkohlenstoff mit einer Tendenz zur Normalisierung nach 48 Stunden (46).

Ähnliche Ergebnisse fanden Redl und Mitarbeiter bei Hunden mit hypovolämisch-traumatischem Schock (79) und Newman et al. bei Ratten, denen einmalig intratracheal Bleomycin verabreicht wurde mit daraus resultierenden toxischer Lungenschädigung (67).

Da die toxischen Effekte von Paraquat, Thioharnstoff, Tetrachlorkohlenstoff und Bleomycin auf die Lungen gesichert sind (44, 45, 46, 60, 67, 81, 108), resultieren die erhöhten Serum-ACE-Werte in erster Linie aus der Zerstörung von pulmonalen Endothelzellen. Dies hat eine Freisetzung des ACE in den Blutkreislauf zur Folge.

Es wäre also im Bereich des Möglichen, daß das abgegebene ACE den Grad der Lungenzerstörung widerspiegeln kann.

Die scheinbar völlig diskrepanten Ergebnisse bezüglich des Serum-ACE bei akutem Lungenversagen im Tiermodell und bei klinischen Untersuchungen sind am ehesten durch die unterschiedlichen Zeitpunkte der S-ACE-Analysen zu erklären.

Im Tierversuch wird die ganz frühe Phase einer Kapillarendothelschädigung unmittelbar nach einmaliger toxischer Lungenschädigung erfaßt.

Da hierbei aus den betroffenen Endothelzellen vermehrt ACE freigesetzt wird, wird gleichzeitig im Serum eine erhöhte ACE-Aktivität gefunden.

Es ist wichtig zu betonen, daß im Tiermodell die ACE-Kontrollen sämtlich nur über einen Zeitraum von bis zu 48 Stunden fortgeführt wurden (44, 45, 46, 67, 79). Die hierbei beobachtete Wiederabnahme des Serum-ACE bis auf Normwerte kann entweder im Rahmen der einsetzenden Reparation der Kapillarendothelzellen gesehen werden, oder sie ist Ausdruck einer fortschreitenden Endothelschädigung mit Abnahme des gesamten Lungen-ACE (20, 62, 102, 103). Da keine Langzeitbeobachtungen im Tierversuch vorliegen, muß diese Frage offen bleiben.

Weiterhin ist zu bedenken, daß im Tierversuch jeweils nur eine einmalige Lungenschädigung gesetzt wurde (44, 45, 46, 47, 67, 79).

Ebenfalls denkbar wäre, daß die Wiederabnahme des Serum-ACE durch proteolytische Enzyme im Blut bewirkt wird, die für die Inaktivierung des S-ACE verantwortlich sind. Es ist möglich, daß hierbei der Leber als Ort der Regulation der Serum-ACE-Aktivität Bedeutung zukommt (45).

Im Gegensatz dazu wird in klinischen Untersuchungen in der Regel

erst ein späteres Stadium der Lungenendothelschädigung bei ARDS erfaßt.

Die durch den akuten Lungenschaden erhöhte Abgabe des ACE ins Blut könnte so bis zu der Zeit, in welcher der Patient dem Untersucher verfügbar wird, aufgrund der effizienten Regulationsmechanismen wieder normal sein (47).

Hinzu kommt, daß die Lungenschädigung bei diesen Patienten nicht einmalig ist, sondern durch die bei ARDS ablaufenden pathophysiologischen Vorgänge weiter unterhalten wird.

In dieser Situation überwiegt anscheinend die fortgeschrittene Lungenendothelschädigung mit nachfolgend niedrigem Serum-ACE (47, 79, 101, 109).

Wurde im Tierversuch nach toxischer Lungenschädigung (Bleomycin) das Serum-ACE erst nach 24 Stunden Latenz bestimmt, so fand man auch im Tiermodell erniedrigte ACE-Werte (20, 62, 108, 109). Im Gegensatz dazu fanden Newman und Mitarbeiter bei intratrachealer Gabe von Bleomycin bei Ratten einen signifikanten Anstieg des Serum-ACE und parallel dazu einen Abfall des Gesamt-Lungen-ACE drei Tage nach der Behandlung (67).

Jedoch konnten die Ergebnisse von Newman et al. von zahlreichen anderen Autoren nicht bestätigt werden (20, 62, 108, 109).

Chandler und Mitarbeiter glaubten, diese Unterschiede der Ergebnisse in der Studie von Newman et al. seien auf die Art der Bleomycin-Gabe sowie Speziesunterschiede der Versuchstiere und auf die damit verbundene Fähigkeit, zerstörtes (Lungen-)Gewebe reparieren zu können, zurückzuführen (20).

Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen und den Befunden anderer Autoren scheint dem absoluten Wert des Serum-ACE alleine als prognostischem Parameter bei ARDS nur eine geringe Bedeutung zuzukommen (19, 30, 47, 72).

Die Tatsache, daß andere Autoren auch bei anderen schweren Krankheitsbildern ohne ARDS ein niedriges Serum-ACE gefunden haben (19), erscheint weniger bedeutsam, da das ACE nicht zur Diagnosestellung eines ARDS eingesetzt werden soll.

Wir konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen gestorbenen (S-ACE  $\bar{x} = 19,7 \pm 11,1$  U/ml,  $n = 17$ ) und überlebenden (S-ACE  $\bar{x} = 17,9 \pm 6,4$  U/ml,  $n = 17$ ) ARDS-Patienten feststellen (Abbildung 2, Tabelle 1). Dies trifft auch dann zu, wenn man den Sachverhalt für die jeweils erste und zweite ARDS-Kontrolle (nach 24 Stunden und 72 Stunden) der beiden Kollektive untersucht: Der erste ACE-Kontrollwert, der innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt wurde (Serum-ACE  $\bar{x} = 17,4 \pm 8,1$  U/ml der überlebenden Patienten gegenüber S-ACE  $\bar{x} = 21,8 \pm 9,4$  U/ml) und der zweite ACE-Kontrollwert nach 72 Stunden (S-ACE  $\bar{x} = 16,1 \pm 7,9$  U/ml der überlebenden Patienten gegenüber S-ACE  $\bar{x} = 18,1 \pm 6,9$  U/ml) konnten keine signifikanten Unterschiede aufzeigen (siehe Abbildung 3, Abbildung 4).

Fourrier und Mitarbeiter bestätigen diese Ergebnisse. Die gestorbenen (S-ACE  $\bar{x} = 15,5 \pm 4,88$  U/ml,  $n = 12$ ) und überlebenden (S-ACE  $\bar{x} = 17,83 \pm 6,2$  U/ml,  $n = 24$ ) ARDS-Patienten zeigten auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Serum-ACE-Aktivität (30).

Beobachtet man das Serum-ACE im Verlauf, d. h. während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, fällt auf, daß die ACE-Mittelwerte der überlebenden ARDS-Patienten bis zum 21. Tag der Untersuchung einen relativ konstanten Verlauf mit anfänglichem Abfall der Serum-ACE-Aktivität und leichtem Anstieg bis auf den Ausgangswert am ersten Tag der Untersuchung zeigen.

Dagegen steigt das Serum-ACE in der Gruppe der gestorbenen ARDS-Patienten im Verlauf fast kontinuierlich an, um ab dem 19. Tag stark zuzunehmen.

Während der gering ansteigende ACE-Spiegel ab dem 17. Tag in der Gruppe der Überlebenden Ausdruck einer Lungenkonsolidierung

sein könnte, deutet möglicherweise die stark ansteigende Serum-ACE-Aktivität der gestorbenen Patienten mit akutem Lungenversagen ab dem 19. Tag auf der Intensivstation auf einen ungünstigen Verlauf mit irreversibler Lungenschädigung hin (siehe Abbildung 7).

Solche Serienmessungen des ACE bei ARDS-Patienten nahm auch Fourrier et al. bei insgesamt 14 seiner 36 Patienten (sieben mit und sieben ohne Sepsis bei ARDS) über einen Zeitraum von 7 Tagen vor (30).

Auch er stellte einen anfänglichen Abfall des Serum-ACE mit Wiederanstieg der Aktivität auf Anfangswerte bei seinen überwiegend überlebenden ARDS-Patienten - 2 gestorbene und 12 überlebende Patienten - fest. Er folgerte daraus, daß diese Periode von 7 Tagen die Reparationszeit der Lunge darstellen könnte. Insgesamt gesehen, scheint dieser biphasische, muldenförmige Verlauf eine günstige Entwicklung des ARDS mit weitgehender Lungenkonsolidierung darzustellen.

Trotzdem ist der Vergleich der Ergebnisse unserer Studie mit denen von Fourrier et al. schwierig, da Fourrier bei nur 14 der insgesamt 36 ARDS-Patienten Serienmessungen des ACE vornahm und diese auch nur über einen Zeitraum von 7 Tagen durchführte, während in unserer Studie die ACE-Bestimmungen bis zum Tag der Entlassung von der Intensivstation fortgeführt wurden.

Zusätzlich sind die Ergebnisse der Serienmessungen und die der Einzelmessungen bei den übrigen 22 Patienten nicht getrennt aufgeführt.

Untersucht man die ACE-Mittelwerte für die gestorbenen und überlebenden Patienten mit akutem Lungenversagen zusammen, jedoch aufgeteilt nach den dem ARDS zugrundeliegenden Erkrankungen (siehe Tabelle 6), so ergeben sich zwar Unterschiede hinsichtlich der Mittelwerte im Bereich von 23,9 U/ml bei akuter Pankreatitis bis zu nur 14,8 U/ml bei Intoxikation; auch die ersten ACE-Kontrollen nach 24 Stunden differieren von 24,2 U/ml beim Volumenmangel-

schock bis zu nur 14,4 U/ml bei akuter Pankreatitis, doch sind die Einzelkollektive zu klein, um daraus eine allgemeingültige Aussage treffen zu können.

Krieger et al. (1980) und Casey et al. stellten 1981 in einem gemeinsamen Patientengut fest, daß alle sieben der ARDS-Patienten ohne Sepsis (S-ACE  $\bar{x} = 19,0 \pm 5,5$  U/ml) vergleichbare Serum-ACE-Aktivitäten mit allen 24 schwerkranken Patienten ohne ARDS (S-ACE  $\bar{x} = 20,7 \pm 2,8$  U/ml), allen 11 Patienten mit kardiogenem Lungenödem (S-ACE  $\bar{x} = 24,3 \pm 3,9$  U/ml) und allen acht Patienten mit Zustand nach kardio-pulmonalem Bypass (S-ACE  $\bar{x} = 19,5 \pm 3,1$  U/ml) hatten (19, 61).

Lediglich Patienten mit ARDS bei Sepsis (n = 5) zeigten Serum-ACE-Werte, die noch deutlich unter denen der vorgenannten Krankheitsbilder lagen (S-ACE  $\bar{x} = 8,6 \pm 2,3$  U/ml) (19, 61).

Die obengenannten Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, daß mit Hilfe eines erniedrigten Serum-ACE möglicherweise die septische Genese eines akuten Lungenversagens bewiesen werden könnte (19, 61).

Nach ihrer Meinung könnte dieser Abfall der Serum-ACE-Aktivität bei Sepsis bedingt sein durch eine kompetitive Hemmung des ACE durch zirkulierende Peptide, die während der Sepsis frei werden.

Andererseits sei mit Hilfe des ACE keine Differenzierung möglich zwischen kardiogen ausgelöstem Lungenödem und dem Lungenödem bei ARDS, das bedingt sei durch die Permeabilitätsstörung der Lungenendothelien (19, 61).

Ander Autoren vermuten dagegen als Ursache der erniedrigten Serum-ACE-Aktivität bei Sepsis eine verminderte pulmonale Perfusion (48).

Nach unseren Ergebnissen und den Befunden anderer Autoren (9, 30) kann man mit dem Serum-ACE als Marker nicht zwischen septischem und nicht septisch bedingtem ARDS unterscheiden.

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, daß einerseits zwar bei den akuten Pankreatitiden und Pneumonien bei ARDS höhere ACE-Spiegel gemessen wurden als bei Patienten mit ARDS bei Sepsis, andererseits wurden von uns bei den Intoxikationen, Aspirationspneumonien und dem Volumenmangelschock niedrigere Serum-ACE-Spiegel gemessen.

Fourrier et al. unterteilten ihre ARDS-Patienten in eine septische und aseptische Krankengruppe. Auch sie konnten keine Unterschiede bezüglich der Serum-ACE-Aktivität zwischen beiden Gruppen feststellen (S-ACE bei Sepsis  $\bar{x} = 16,21 \pm 4,81$  U/ml,  $n = 19$  gegenüber S-ACE ohne Sepsis  $18 \pm 6,85$  U/ml,  $n = 17$ ) (30).

Trotzdem sind in unserer Studie die Befunde der ARDS-Patienten bei Sepsis und bei Intoxikation auffällig: Der gestorbene Patient mit Sepsis hatte einen deutlich erhöhten Serum-ACE-Mittelwert (S-ACE  $\bar{x} = 32,0$  U/ml) gegenüber den überlebenden Patienten mit ARDS bei Sepsis (S-ACE  $\bar{x} = 14,4 \pm 4,6$  U/ml,  $n = 2$ ). Auch der Vergleich der ersten ACE-Kontrolle in dieser Krankengruppe ergab den beschriebenen Unterschied (S-ACE bei Sepsis  $\bar{x} = 24,3$  U/ml gegenüber S-ACE ohne Sepsis  $\bar{x} = 14,4 \pm 4,6$  U/ml).

Das größere Einzelkollektiv der ARDS-Patienten bei Intoxikation ( $n = 8$ ) ergab für die Gruppe der gestorbenen Patienten dagegen ein deutlich erniedrigtes Serum-ACE  $\bar{x} = 3,7 \pm 2,8$  U/ml gegenüber S-ACE  $\bar{x} = 18,5 \pm 5,9$  U/ml für die überlebenden Patienten.

Der Vergleich der ersten ACE-Kontrollen ergab hier ebenfalls deutliche Unterschiede in der eben geschilderten Form (S-ACE  $\bar{x} = 8,9 \pm 8,9$  U/ml bei den gestorbenen Patienten gegenüber S-ACE  $\bar{x} = 21,4 \pm 9,9$  U/ml bei den überlebenden Patienten).

Insgesamt müssen diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Patientenzahl keine Allgemeingültigkeit besitzen, können aber doch einen gewissen Trend in dieser Richtung aufzeigen.

Bei den S-ACE-Werten der anderen Grunderkrankungen, die schließlich zu einem akuten Lungenversagen führten, konnten wir keine

signifikanten Unterschiede für beide Patientengruppen - Gestorbene bzw. Überlebende - feststellen.

Die täglich bestimmten übrigen Lungenparameter ließen dabei für die jeweils überlebenden ARDS-Patienten bei Intoxikation Rückschlüsse auf eine bessere Lungenfunktion zu. Dazu zählen geringere  $AaDO_2$ , geringere pulmonale Shuntdurchblutung, höhere Lungen-Compliance, geringerer inspiratorischer Spitzendruck und inspiratorischer Widerstand sowie ein höherer  $PaO_2$  nach 15minütiger reiner Sauerstoffbeatmung der überlebenden Patienten gegenüber den gestorbenen ARDS-Patienten.

Ähnliches ergab sich auch für die Gruppe der ARDS-Patienten bei septischem Krankheitsbild.

Nur die Compliance und der inspiratorische Widerstand zeigten für die überlebenden und gestorbenen Patienten keine Unterschiede.

Für die  $AaDO_2$ , die pulmonale Shuntdurchblutung, den inspiratorischen Spitzendruck und für den  $PaO_2$  waren die Unterschiede deutlich.

Bei allen anderen dem ARDS zugrundeliegenden Erkrankungen konnten wir keine Unterschiede in der Serum-ACE-Aktivität und bei den anderen oben angegebenen und untersuchten Lungenparametern feststellen.

Einzige Ausnahme war der  $PaO_2$  ( $F_{IO_2} = 1,0$ ) bei den Pneumonie-Patienten, der für die Gruppe der Überlebenden deutlich bessere Werte ergab als für die gestorbenen Patienten mit dieser Grunderkrankung. Diese Untersuchungsergebnisse treffen für die ersten ACE-Kontrollwerte ebenso zu wie für die ACE-Mittelwerte (siehe Tabellen 4 und 5).

In unserer ARDS-Studie haben wir nicht nur regelmäßig die Serum-ACE-Aktivität bestimmt, sondern es wurden, wie bereits erwähnt, täglich die Lungenparameter, welche üblicherweise die Schwere einer Lungenschädigung widerspiegeln können, bestimmt.

Hierzu zählen wir  $AaDO_2$ , pulmonales Shuntvolumen, thorako-pulmonale Compliance, inspiratorischen Spitzendruck, inspiratorischen Widerstand und den  $PaO_2$  ( $F_I O_2 = 1,0$ ).

Bei dem Vergleich der Mittelwerte der  $AaDO_2$  waren die gemessenen Mittelwerte für die 17 überlebenden und 17 gestorbenen Patienten signifikant unterschiedlich (zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummentest), und zwar konnte für die überlebenden ARDS-Patienten eine niedrigere mittlere  $AaDO_2$  bestimmt werden als für die Gruppe der gestorbenen Patienten ( $\bar{x} = 331,7 \pm 59,2$  mmHg bei den überlebenden Patienten gegenüber  $\bar{x} = 411,0 \pm 92,2$  mmHg,  $p = 0,0138$ ) (siehe Tabelle 1).

Da die  $AaDO_2$  ganz generell die Schwere einer Lungenschädigung widerspiegelt, darf man davon ausgehen, daß bei den am ARDS verstorbenen Patienten insgesamt eine ausgeprägtere, schwerere Lungenschädigung vorgelegen hat.

Weiterhin zeigten die Patienten, welche das akute Lungenversagen überlebt haben, eine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen Serum-ACE und  $AaDO_2$  ( $p < 0,05$ ), während die verstorbenen Patienten umgekehrt eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen Serum-ACE und  $AaDO_2$  aufwiesen ( $p < 0,05$ ) (siehe Abbildung 8, Abbildung 9).

Leider gibt es zu diesen Ergebnissen keine Vergleichswerte mit anderen Studien.

Veröffentlichungen, die die  $AaDO_2$  bei ARDS berücksichtigen, beschäftigten sich dabei weitgehend mit der Pathophysiologie des ARDS (z. B. Pontoppidan et al., 77, Hyers et al., 53).

Analog konnten wir beim Vergleich der Mittelwerte für die pulmonale Shuntperfusion bei den überlebenden und gestorbenen Patienten mit ARDS einen statistisch hochsignifikanten Unterschied bezüglich der pulmonalen Shuntdurchblutung ( $Q_S/Q_T$ ) entdecken ( $\bar{x} = 18,8 \pm 5,0$  % der überlebenden Patienten gegenüber  $\bar{x} = 29,1 \pm 13,5$  % in der

Gruppe der gestorbenen Patienten,  $p = 0,0040$ ) (siehe Tabelle 1).

Die jeweils ersten Kontrollwerte für die Shuntdurchblutung waren nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 3).

Weiterhin zeigten die überlebenden ARDS-Patienten eine signifikant positive Korrelation beim Vergleich zwischen mittlerem S-ACE und mittlerem pulmonalem Shuntvolumen ( $p < 0,05$ , Abbildung 10). Die Gruppe der gestorbenen Patienten mit akutem Lungenversagen hingegen zeigte eine signifikant negative Korrelation ( $p < 0,05$ , Abbildung 11).

Das Shuntvolumen steigt üblicherweise während des ARDS wegen des vorhandenen peribronchiolären und interstitiellen Ödems sowie der Mikroatektasenbildung an.

Daher kann ein höheres Shuntvolumen bei den gestorbenen Patienten Ausdruck für eine massivere Lungenschädigung sein, die in der Gruppe der überlebenden Patienten nicht so ausgeprägt war.

Man darf aufgrund dieser Ergebnisse davon ausgehen, daß Patienten mit niedrigem S-ACE und niedriger  $AaDO_2$  sowie mit hohem S-ACE und hohem  $AaDO_2$  als prognostisch günstig einzustufen sind. Das gleiche gilt für die pulmonale Shuntperfusion.

Dem absoluten ACE-Wert kommt allerdings keine prognostische Bedeutung zu.

Bei diesen Patienten geht eine zunehmende Lungenschädigung, gespiegelt in einer  $AaDO_2$ -Zunahme, mit einer Serum-ACE-Erhöhung als Ausdruck der vermehrten Enzymfreigabe aus den Endothelzellen einher. Das gleiche trifft auch für die pulmonale Shuntperfusion zu.

Bei den gestorbenen ARDS-Patienten scheint die Lungenschädigung von Anfang an so ausgeprägt zu sein, daß hier eine hohe  $AaDO_2$  oder ein hohes  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$  mit einem niedrigen Serum-ACE einhergeht.

Der niedrige ACE-Wert spiegelt möglicherweise die ausgeprägte Schädigung der Kapillarendothelzellen mit Abnahme des gesamten Lungen-ACE wider. Andererseits zeigen die gestorbenen Patienten bereits bei relativ niedriger  $AaDO_2$  oder niedrigem  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ -relativ hohe Serum-ACE-Aktivitäten als Ausdruck der Endothelschädigung.

Dem absoluten Zahlenwert der ACE-Aktivität kommt auch in der Gruppe der gestorbenen ARDS-Patienten keine prognostische Bedeutung zu, da die Mittelwerte in beiden Gruppen nahezu gleich bestimmt wurden.

Die Autoren, welche sich in eigenen Studien mit dem Shuntvolumen bei ARDS beschäftigten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Zimmermann hat 1982 (116) in einer Gruppe von 27 ARDS-Patienten, wovon 14 überlebten ( $\bar{x} = 40 \pm 11$  %) und 13 starben ( $\bar{x} = 42 \pm 8$  %), keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Shuntperfusion zwischen überlebenden und gestorbenen Patienten festgestellt.

Der gleiche Autor bestimmte 1983 (117) in einer Gruppe von 24 Patienten (12 überlebende  $\bar{x} = 33,7 \pm 7,3$  % und 12 gestorbene ARDS-Patienten  $\bar{x} = 35,8 \pm 7,5$  %) das pulmonale Shuntvolumen und stellte erneut keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und gestorbenen ARDS-Patienten fest.

In beiden Untersuchungsgruppen wurde allerdings nur der Ausgangswert bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation oder spätestens 48 Stunden nach der Diagnose ARDS als Wert einmalig bestimmt.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen des vorgenannten Autors überein, denn unsere ersten Kontrollwerte des pulmonalen Shuntvolumens ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabellen 2 und 3).

Nur Casey und Mitarbeiter (19) bestimmten bei neun ihrer zwölf ARDS-Patienten die pulmonale Shuntdurchblutung in Serie.

Für die Gruppe der überlebenden Patienten ( $n = 5$ ,  $\bar{x} = 42,2 + 9,6 \%$ ) und auch für die gestorbenen Patienten ( $n = 4$ ,  $\bar{x} = 41,8 + 8,3 \%$ ) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Aufgrund des kleinen Patientenkollektives braucht dieses Ergebnis aber keine Allgemeingültigkeit zu besitzen.

Bachofen et al. (5) bestimmten bei 9 ARDS-Patienten, die alle gestorben sind, bei Serienmessungen des Shuntvolumens den Mittelwert auf  $30 \pm 18 \%$ . Diese Ergebnisse sind denen in unserer Gruppe der gestorbenen Patienten mit akutem Lungenversagen sehr ähnlich ( $n = 17$ ,  $\bar{x} = 29,1 \pm 13,5 \%$ ).

Dies könnte unsere Beobachtung, daß die Schwere des akuten Lungenversagens mit der Shuntperfusion positiv korreliert, unterstützen.

Da in dieser Studie alle Patienten gestorben sind, fehlt der Vergleich zu einem Kollektiv von überlebenden Patienten.

Pathophysiologisch ist die Lungendehnbarkeit bei ARDS als Folge der alveolären und interstitiellen Flüssigkeitsansammlung, üblicherweise auf weniger als  $50 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ , vermindert.

Keine Korrelation haben wir zwischen dem Serum-ACE und der thorako-pulmonalen Compliance feststellen können. Dies gilt sowohl für die Mittelwertpaare als auch für die ersten Kontrollwertpaare (Abbildung 12 und 13 sowie Abbildung 24 und 25). Die mittlere thorako-pulmonale Compliance wurde in der Gruppe der überlebenden Patienten mit  $59,1 \pm 19,4 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$  zwar höher bestimmt als bei den gestorbenen Patienten, bei welchen  $47,3 \pm 10,1 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$  gemessen wurden, doch ist dieser Unterschied nicht signifikant (Tabellen 1 und 3).

Allerdings zeigt sich auch hier, wie auch aufgrund der Ergebnisse bei  $\text{AaDO}_2$  und Shuntperfusion zu erwarten war, eine gewisse Tendenz an, die wir beim Zugrundelegen der ersten Kontrollwerte statistisch

sichern konnten ( $p = 0,0336$ ) (siehe Tabellen 2 und 3).

Unsere Ergebnisse sind mit denen anderer Autoren, die bei ihren Patientengruppen ebenfalls die thorako-pulmonale Compliance bestimmten, vergleichbar.

Fourrier et al. (30) stellte bei 36 ARDS-Patienten eine starke Erniedrigung der Compliance fest, wobei bei den 24 überlebenden Patienten dieses Krankenkollektives mit  $\bar{x} = 35,4 \pm 9,3$  ml/cmH<sub>2</sub>O höhere Werte gemessen wurden als bei den übrigen 12 gestorbenen ARDS-Patienten, deren Werte mit  $\bar{x} = 28,8 \pm 8,2$  ml/cmH<sub>2</sub>O bestimmt wurden.

Allerdings wurde hier jeweils nur ein Wert während der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation gemessen.

Ebenso verfuhr Fruchtmann et al. (33) mit 10 Patienten mit akutem Lungenversagen nach Pneumokokkenpneumonie. Aber auch hier lag die thorako-pulmonale Compliance für die 5 überlebenden Patienten mit  $\bar{x} = 20,6 \pm 5,4$  ml/cmH<sub>2</sub>O höher als bei den 5 gestorbenen Patienten ( $\bar{x} = 17,2 \pm 4,7$  ml/cmH<sub>2</sub>O).

Andererseits konnte Zimmermann et al. (117) 1983 bei 24 Patienten - 12 überlebende ( $\bar{x} = 27,8 \pm 6,7$  ml/cmH<sub>2</sub>O) und 12 gestorbene Patienten ( $\bar{x} = 27,5 \pm 6,1$  ml/cmH<sub>2</sub>O) - und abermals Zimmermann et al. (116) im Jahre 1982 bei 27 Patienten - 14 überlebende ( $\bar{x} = 29 \pm 6$  ml/cmH<sub>2</sub>O) und 13 gestorbene Patienten ( $\bar{x} = 30 \pm 14$  ml/cmH<sub>2</sub>O) - keine Unterschiede hinsichtlich der thorako-pulmonalen Compliance beim akuten Lungenversagen feststellen.

Insgesamt aber sind bei den vorgenannten Autoren, wie auch in unserer Studie, die Einzelkollektive zu klein, um eine allgemeingültige Aussage treffen zu können.

Bezüglich des inspiratorischen Spitzendruckes und des inspiratorischen Widerstandes lag uns keine Vergleichsmöglichkeit in der Literatur vor. Beides sind jedoch Parameter der Lunge, welche bei Lungenerkrankungen, insbesondere auch bei akutem Lungenver-

sagen (ARDS), im allgemeinen verändert sind.

Während wir für die Mittelwerte und die ersten Kontrollwerte des inspiratorischen Spitzendruckes jeweils signifikante Unterschiede zwischen überlebenden Patienten und gestorbenen Patienten bestimmen konnten ( $p = 0,0011$  für die Mittelwerte bzw.  $p = 0,0287$  für die ersten Kontrollwerte; Wilcoxon zweiseitiger Rangsummentest) (siehe Tabellen 1, 2 und 3), war hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen überlebenden und gestorbenen Patienten bezüglich des inspiratorischen Widerstandes erkennbar (siehe Tabellen 1, 2 und 3).

Jedoch lassen die Ergebnisse des inspiratorischen Spitzendruckes in signifikanter, die des inspiratorischen Widerstandes in tendenzieller Form eine unverkennbar bessere Lungenfunktion für die Gruppe der überlebenden Patienten gegenüber den Gestorbenen erkennen.

Für beide Parameter gilt, daß für die jeweils Überlebenden niedrigere Werte gemessen wurden als für die gestorbenen Patienten.

Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten von  $AaDO_2$ , pulmonalem Shuntvolumen und thorako-pulmonaler Compliance.

Schließlich wurde der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ) täglich nach 15minütiger Beatmung mit reinem Sauerstoff bestimmt ( $F_{IO_2} = 1,0$ ).

Da der  $PaO_2$  der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ) umgekehrt proportional ist, erwarteten wir auch für den  $PaO_2$  signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und gestorbenen Patienten.

Tatsächlich waren die Ergebnisse der Mittelwerte in der überlebenden Patientengruppe ( $\bar{x} = 341,5 \pm 62,3$  mmHg) signifikant höher als für die gestorbenen Patienten ( $\bar{x} = 267,2 \pm 94,7$  mmHg) ( $p = 0,0241$ ) (Tabelle 1 und 3). Die jeweils ersten Kontrollwerte dieses Para-

meters waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Tabellen 2 und 3).

Auch der Vergleich der Mittelwertpaare zwischen S-ACE und dem  $\text{PaO}_2$  ergab für die Überlebenden eine signifikant negative Korrelation ( $p < 0,01$ ) (Abbildung 18), für die gestorbenen eine statistisch signifikant positive Korrelation ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 19).

Für die ersten Kontrollwertpaare des S-ACE zum  $\text{PaO}_2$  ( $\text{F}_\text{I}\text{O}_2 = 1,0$ ) ergab sich eine statistisch signifikant negative Korrelation für die Gruppe der überlebenden ARDS-Patienten ( $p < 0,002$ ) (Abbildung 30), für die gestorbenen Patienten nur eine tendenziell positive Korrelation ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 31).

Hierbei fällt eine Gemeinsamkeit zwischen den Ergebnissen des Vergleichs von Serum-ACE im Vergleich zur  $\text{AaDO}_2$  und zum  $\text{PaO}_2$  auf.

Für beide Parameter,  $\text{AaDO}_2$  und  $\text{PaO}_2$  ( $\text{F}_\text{I}\text{O}_2 = 1,0$ ), gilt, daß beim Zugrundelegen der ersten Kontrollwerte nur für die Gruppe der überlebenden Patienten jeweils eine signifikante Korrelation zum Serum-ACE gezeigt werden konnte ( $p < 0,002$ ) (siehe Abbildungen 20 und 30), jedoch keine statistisch signifikante Korrelation für die  $\text{AaDO}_2$  und den  $\text{PaO}_2$  ( $\text{F}_\text{I}\text{O}_2 = 1,0$ ) in der Gruppe der gestorbenen Patienten bestand ( $p > 0,05$ ) (siehe Abbildungen 21 und 31).

Anders hingegen verhält es sich für die jeweiligen Mittelwertvergleiche von  $\text{AaDO}_2$  und  $\text{PaO}_2$  zum S-ACE. Hier ergaben sich für beide Patientenkollektive, Überlebende und Gestorbene, jeweils statistisch signifikante Korrelationen.

Zimmermann et al. (117) konnte in seinem Patientengut von 24 Patienten - 12 überlebende und 12 gestorbene ARDS-Kranke - keine statistisch signifikanten Unterschiede in bezug auf den  $\text{PaO}_2$  feststellen ( $\text{PaO}_2 \bar{x} = 33,7 \pm 7,3$  mmHg der Überlebenden gegenüber  $\text{PaO}_2 \bar{x} = 35,8 \pm 7,5$  mmHg).

Ebenso stellte Fourrier (30) bei 36 ARDS-Patienten - 24 überlebende und 12 gestorbene Patienten - keinen Unterschied des  $\text{PaO}_2$  zwischen überlebenden ( $\text{PaO}_2 \bar{x} = 128 \pm 66 \text{ mmHg}$ ) und gestorbenen Patienten ( $\text{PaO}_2 \bar{x} = 109 \pm 52 \text{ mmHg}$ ) fest.

Es fällt auf, daß die Mittelwerte des  $\text{PaO}_2$  des von Fourrier et al. untersuchten Patientengutes deutlich unter den von uns bestimmten Werten liegen ( $\bar{x} = 341,5 \pm 62,3 \text{ mmHg}$  unserer überlebenden und  $267,2 \pm 94,7 \text{ mmHg}$  unserer gestorbenen Patienten).

Ebenfalls unterschiedlich waren die Werte des  $\text{PaO}_2$  in der klinischen Studie von Fruchtman und Mitarbeitern (33), die bei 5 überlebenden Patienten den  $\text{PaO}_2$  auf  $\bar{x} = 67,6 \pm 12,4 \text{ mmHg}$  und 5 gestorbenen ARDS-Patienten den  $\text{PaO}_2$  auf  $58,6 \pm 9,8 \text{ mmHg}$  bestimmte.

Allerdings liegen uns bei Zimmermann et al. (117), Fourrier et al (30) und Fruchtman et al. (33) keine Angaben darüber vor, mit welcher Sauerstoffkonzentration ihre Patienten beatmet wurden.

Allen oben genannten Studien gemeinsam ist jedoch, daß nur der jeweils erste oder der beste Wert während der ersten 24 Stunden Aufenthalt auf Intensivstation zum Vergleich herangezogen wurde.

Legt man diesen Modus unseren Ergebnissen zugrunde, d. h. zieht man unsere ersten Kontrollwerte zum Vergleich heran, lassen sich auch bei uns keine signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und gestorbenen Patienten erkennen (siehe Tabellen 2 und 3).

Insgesamt sehen wir in der einmaligen Bestimmung aller vorbeschriebenen Lungenparameter keinen oder nur einen geringen diagnostischen und prognostischen Wert.

Während die Mittelwerte für  $\text{AaDO}_2$ ,  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ , inspiratorischen Spitzen- druck und den  $\text{PaO}_2$  statistisch signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und gestorbenen Patienten ergaben, zeigten die ersten Kontrollwerte nur für die thorako-pulmonale Compliance und den inspiratorischen Spitzendruck signifikante Unterschiede.

Da aber jeweils nur ein einziger Wert pro Patient zur Beurteilung herangezogen wird, könnten sich die signifikanten Ergebnisse der Compliance und des inspiratorischen Spitzendruckes auch zufällig ergeben haben.

In beiden Fällen, d. h. für die Mittelwerte und für die ersten Kontrollwerte, war für das Serum-ACE kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Hieraus ergibt sich, daß der Bestimmung der Serum-ACE-Aktivität alleine, dem absoluten Wert des Serum-ACE bei ARDS keine diagnostische Bedeutung zukommt.

Zieht man zur ACE-Bestimmung weitere Parameter der pulmonalen Funktion hinzu, lassen sich tendenzmäßige Aussagen zur Prognose eines ARDS machen, die wir zusammenfassend so darstellen wollen:

Patienten, die im Verlauf eines ARDS bei hoher  $AaDO_2$ , hohem Shuntvolumen oder niedrigem  $PaO_2$  auch hohe Serum-ACE-Aktivität zeigen, sind als prognostisch günstig einzustufen. Dabei kommt dem absoluten ACE-Wert allerdings keine prognostische Bedeutung zu.

Bei diesen Patienten geht anscheinend eine zunehmende Lungenschädigung, gespiegelt in einer  $AaDO_2$ - oder Shuntzunahme oder in einer Abnahme des  $PaO_2$ , mit einer Serum-ACE-Erhöhung als Ausdruck der vermehrten Enzymfreigabe aus den geschädigten Kapillarendothelzellen in den Blutkreislauf einher.

Bei den gestorbenen ARDS-Patienten scheint die Lungenschädigung von Anfang an so ausgeprägt zu sein, daß hier eine hohe  $AaDO_2$ , ein hohes Shuntvolumen oder ein niedriger  $PaO_2$  mit einem niedrigen Serum-ACE einhergeht. Der niedrige Serum-ACE-Wert spiegelt die ausgeprägte Schädigung der Kapillarendothelzellen mit Abnahme des gesamten Lungen-ACE. Andererseits zeigten die gestorbenen Patienten bereits bei relativ niedriger  $AaDO_2$  oder  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$  sowie bei höherem  $PaO_2$  relativ hohe Serum-ACE-Aktivitäten als Ausdruck

der Endothelschädigung.

Dem absoluten Zahlenwert der Serum-ACE-Aktivität kommt auch in der Gruppe der gestorbenen Patienten keine prognostische Bedeutung zu.

Allerdings ist die Interpretation der vorgenannten eigenen Ergebnisse nicht zuletzt deshalb schwierig, da Vergleichsfakten aus der Literatur nicht vorhanden sind.

Bei 9 der insgesamt 17 Patienten, welche das akute Lungenversagen überlebt hatten, konnten wir 6 Monate nach der Genesung eine Kontrolle des Serum-ACE durchführen. Es fand sich ein deutlicher Anstieg des mittleren Serum-ACE von  $\bar{x} = 16,1 \pm 6,4$  U/ml auf  $\bar{x} = 27,0 \pm 8,8$  U/ml (siehe Abbildung 32).

Dabei erreichten die Patienten der Nachkontrollgruppe ( $n = 9$ ) mit Serum-ACE  $\bar{x} = 27,0 \pm 8,8$  U/ml fast die Werte unseres Kontrollkollektives, dessen mittlere Serum-ACE-Aktivität auf  $32,0 \pm 7,0$  U/ml bestimmt wurde (66, 107) (siehe Abbildung 1).

Ähnliches gilt für den Vergleich zwischen der ersten ACE-Kontrolle und der ACE-Nachkontrolle. Hier stieg das Serum-ACE von  $18,5 \pm 9,9$  U/ml auf  $27,0 \pm 8,8$  U/ml (siehe Abbildung 35).

Für die zweite ACE-Kontrolle wurde das Serum-ACE von uns auf  $17,2 \pm 7,1$  U/ml bestimmt.

Auch hier ist der Anstieg auf  $27,0 \pm 8,8$  U/ml 6 Monate nach der Genesung deutlich (siehe Abbildung 36).

Diese Ergebnisse sprechen für die Richtigkeit unserer Annahme, daß die Ursache des erniedrigten Serum-ACE bei ARDS die Schädigung des Kapillarendothels ist. Denn bei fast allen dieser nachuntersuchten Patienten konnte mit der Normalisierung der Lungenfunktion ein deutlicher Anstieg des Serum-ACE festgestellt werden.

Die atemmechanischen Veränderungen der Lunge bei ARDS, das peribronchioläre und interstitielle Ödem, die Surfactantverluste und kongestiven Atelektasen, bedingen eine restriktive Ventilationsstörung.

So ist bei ARDS u. a. die Totalkapazität (TLC), die Vitalkapazität (VC), die funktionale Residualkapazität (FRC) und das Residualvolumen (RV) verkleinert (43, 77).

Eine von uns mit der ACE-Nachkontrolle gleichzeitig durchgeführte Lungenfunktionsprüfung ergab bei allen Patienten für VC, RV, TLC,  $FEV_1$ ,  $R_t$ , PEF,  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  und für die arteriellen Blutgase alstersentsprechend normale Werte.

Auch diese Ergebnisse sprechen für die Konsolidierung der Lungenfunktion.

Es ist uns bewußt, daß die Ergebnisse unserer Studie aufgrund der relativ kleinen Anzahl von 34 Patienten keine Allgemeingültigkeit besitzen müssen und der weiteren Überprüfung bedürfen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) befindet sich in hoher Konzentration in pinocytotischen Vesikeln der lumenbegrenzenden Wand der Kapillarendothelzellen der Lunge.

Da eine Schädigung dieser Endothelzellen bei akutem Lungenversagen (ARDS) als führender pathogenetischer Faktor angesehen wird, stellt sich die Frage, ob das Serum-ACE im Verlauf eines ARDS als Marker-Enzym eingesetzt werden kann, um Entwicklung und Prognose dieses Krankheitsbildes (ARDS) abzuschätzen.

Es wurden 34 Patienten mit ARDS untersucht, wovon 17 Patienten das akute Lungenversagen überlebt haben.

Das Serum-ACE wurde alle 48 Stunden bestimmt. Zusätzlich wurde bei den Patienten täglich die  $AaDO_2$ ,  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ , der inspiratorische Spitzendruck, der inspiratorische Widerstand und der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ;  $F_{I}O_2 = 1,0$ ) bestimmt.

Als Kontroll-Kollektiv dienten 60 gesunde Probanden.

Sowohl bei den überlebenden Patienten mit akutem Lungenversagen ( $\bar{x} = 17,9 \pm 6,4$  U/ml), als auch in der Gruppe der gestorbenen ARDS-Patienten ( $\bar{x} = 19,7 \pm 11,1$  U/ml), wurden deutlich erniedrigte Serum-ACE-Spiegel gefunden. Da die Mittelwerte in beiden Gruppen jedoch praktisch identisch sind, kommt der alleinigen ACE-Bestimmung bei akutem Lungenversagen wohl keine prognostische Bedeutung zu.

Aufgrund unserer Ergebnisse kann man davon ausgehen, daß Patienten mit niedrigem Serum-ACE und niedriger  $AaDO_2$  sowie Patienten mit hohem Serum-ACE und hoher  $AaDO_2$  als prognostisch günstig einzustufen sind.

Diese signifikant positive Korrelation trifft ebenso für die pulmonale Shuntperfusion zu. Für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ ;  $F_{I}O_2 = 1,0$ ) ergab sich eine signifikant negative Korrelation.

Bei den gestorbenen ARDS-Patienten beobachteten wir signifikante Korrelationen zwischen Serum-ACE,  $AaDO_2$ ,  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$  und  $PaO_2$  ( $F_{IO_2} = 1.0$ ).

Die Kombination von kleiner  $AaDO_2$  und hohem Serum-ACE bei ARDS, oder umgekehrt hoher  $AaDO_2$  bei gleichzeitig sehr niedrigem Serum-ACE wäre demnach als prognostisch ungünstig anzusehen.

Das gleiche gilt auch für die pulmonale Shuntperfusion.

Außer den Mittelwerten wurden noch die jeweiligen ersten Kontrollwerte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation untersucht.

Dabei zeigten sich keine so deutlichen Untersuchungsergebnisse wie beim Zugrundelegen der jeweiligen Mittelwerte.

Insgesamt sehen wir in der einmaligen Bestimmung aller Lungenparameter einschließlich des Serum-ACE keinen diagnostischen und prognostischen Wert, da nur jeweils ein Wert zur Beurteilung des Krankheitsbildes herangezogen werden kann.

Bei 9 der 17 überlebenden Patienten konnten wir mit der Normalisierung der Lungenfunktion einen deutlichen Anstieg des Serum-ACE ( $\bar{x} = 27,0 \pm 8,8$  U/ml) feststellen.

## 6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ALTURA, B. M.,           A. GEBREWOLD:  
Prophylactic administration of antibiotics compromises reticuloendothelial system function and exacerbates shock mortality in rats.  
Br. J. Pharmacol. 68: 19 - 21 (1980)
- 2) ASHBAUGH, D. G.,       D. B. BIGELOW, T. L. PETTY, B. E. LEVINE:  
Acute respiratory distress in adults.  
Lancet 2: 319 - 323 (1967)
- 3) ASHUTOSH, K.,           J. F. KEIGHLEY:  
Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in lung diseases.  
Thorax 31: 552 - 557 (1976)
- 4) BACHOFEN, M.,           H. BACHOFEN:  
Lungenveränderungen nach Trauma und Schock: das "respiratory distress syndrome" des Erwachsenen.  
Schweiz. Med. Wschr. 103: 1 - 8 (1973)
- 5) BACHOFEN, M.,           E. R. WEIBEL:  
Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia.  
Am. Rev. Respir. Dis. 116: 589 - 615 (1977)
- 6) BAKHLE, Y. S.:           Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free extracts of dog lung.  
Nature 220: 919 - 921 (1968)
- 7) BAKHLE, Y. S.,           A. M. REYNARD, J. R. VANE:  
Metabolism of the angiotensins in isolated perfused tissues.  
Nature 222: 956 - 959 (1969)
- 8) BARBER, R. E.,           J. M. LINDAUER, E. I. EGER:  
A serum enzyme test to detect pulmonary capillary injury.  
Crit. Care Med. 3: 31 - 35 (1975)
- 9) BEDROSSIAN, C. W.,      J. WOO, W. C. MILLER, D. C. CANNON:  
Decreased angiotensin-converting enzyme in the adult respiratory distress syndrome.  
Am. J. Clin. Pathol. 70: 244 - 247 (1978)
- 10) BERNARD, G. R.:       Granulocytes as mediators in pulmonary edema.  
Semin. Respir. Med. 4: 308 - 312 (1983)
- 11) BING, J.,               K. POULSEN, J. MARKUSSEN:  
The ability of various insulins and insulin fragments to inhibit the angiotensin I converting enzyme.  
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 82: 777 - 782 (1974)

- 12) BIRON, P., C. G. HUGGINS: ' Pulmonary activation of synthetic angiotensin I. Life Sci. 7: 965 - 970 (1968)
- 13) BIRON, P., L. CAMPEAU, P. DAVID: Fate of angiotensin I and II in the human pulmonary circulation. Am. J. Cardiol. 24: 544 - 547 (1969)
- 14) BONE, R. C., P. B. FRANCIS, A. K. PIERCE: Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. Am. J. Med. 61: 585 - 589 (1976)
- 15) BRIGHAM, K. L., W. C. WOOLVERTON, L. H. BLAKE, N. C. STAUB: Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. J. Clin. Invest. 54: 792 - 804 (1974)
- 16) BRIGHAM, K. L., R. E. BOWERS, J. HAYNES: Increased sheep lung vascular permeability caused by escherichia coli endotoxin. Circ. Res. 45: 292 - 297 (1979)
- 17) BRIGHAM, K. L.: Mechanism of lung injury. Clin. Chest. med. 3: 9 - 24 (1982)
- 18) CALDWELL, P. R., B. C. SEEGAL, K. C. HSU: Angiotensin-converting enzyme: vascular endothelial localization. Science 191: 1050 - 1051 (1976)
- 19) CASEY, L., B. KRIEGER, J. KOHLER, C. RICE: Decreased serum angiotensin converting enzyme in adult respiratory distress syndrome associated with sepsis. Crit. Care Med. 9: 651 - 654 (1981)
- 20) CHANDLER, D. B., S. N. GIRI: Changes in plasma concentrations of prostaglandins and plasma angiotensin-converting enzyme during bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. Am. Rev. Respir. Dis. 128: 71 - 76 (1983)
- 21) CHENOWETH, D. E., S. W. COOPER, T. E. HUGLI, R. W. STEWART, E. H. BLACKSTONE, J. W. KIRKLIN: Complement activation during cardiopulmonary bypass. N. Engl. J. Med. 304: 497 - 503 (1981)
- 22) CRADDOCK, P. R., J. FEHR, K. L. BRIGHAM, R. S. KRONENBERG, H. S. JACOB: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. N. Engl. J. Med. 296: 769 - 774 (1977)

- 23) CRADDOCK, P. R., D. E. HAMMERSCHMIDT, C. F. MOLDOW, O. YAMADA, H. S. JACOB:  
Granulocyte aggregation as a manifestation of membrane interactions with complement: possible role in leukocyte margination, microvascular occlusion, and endothelial damage.  
Semin. Hematol. 16: 140 - 147 (1979)
- 24) CUSHMAN, D. W., H. S. CHEUNG:  
Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung.  
Biochem. Pharmacol. 20: 1637 - 1648 (1971)
- 25) DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage, Redaktion K. Diem und C. Lentner.  
Geigy Pharmazeutika Wehr (Baden) (1973)
- 26) DORER, F. E., J. R. KAHN, K. E. LENTZ, M. LEVINE, L. T. SKEGGS:  
Hydrolysis of bradykinin by angiotensin-converting enzyme.  
Circ. Res. 34: 824 - 827 (1974)
- 27) DORER, F. E., J. M. STEWART, J. W. RYAN:  
Studies on the hydrolysis of bradykinin by angiotensin-converting enzyme (kininase II).  
Experientia 34: 1436 (1978)
- 28) ERDÖS, E. G.: Angiotensin I converting enzyme  
Circ. Res. 36: 247 - 255 (1975)
- 29) FANBURG, B. L., M. D. SCHOENBERGER, B. BACHUS, G. L. SNIDER:  
Elevated serum angiotensin I converting enzyme in sarcoidosis.  
Am. Rev. Respir. Dis. 114: 525 - 528 (1976)
- 30) FOURRIER, F., C. CHOPIN, B. WALLAERT, P. WATTRE, J. MANGALABOYI, A. DUROCHER, D. DUBOIS, F. WATTEL:  
Angiotensin-converting enzyme in human adult respiratory distress syndrome.  
Chest 4: 593 - 597 (1983)
- 31) FRIEDLAND, J., E. SILVERSTEIN:  
A sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme.  
Am. J. Clin. Pathol. 65: 416 - 424 (1976)
- 32) FRIEDLAND, J., E. SILVERSTEIN:  
Sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme with the natural substrate angiotensin I.  
Am. J. Clin. Pathol. 68: 225 - 228 (1977)

- 33) FRUCHTMAN, S. M., M. E. GOMBERT, H. A. LYONS:  
Adult respiratory distress syndrome as a cause  
of death in pneumococcal pneumonia.  
Chest 4: 598 - 601 (1983)
- 34) GRÖNHAGEN-RISKA, C. Angiotensin-converting enzyme.  
Scand. J. Respir. Dis. 60: 83 - 93 (1979)
- 35) HAMILTON, P. P., A. ONAYEMI, J. A. SMYTH, J. E. GILLAN, E. CUTZ,  
A. B. FROESE, A. C. BRYAN:  
Comparison of conventional and high-frequency  
ventilation: oxygenation and lung pathology.  
J. Appl. Physiol. 55: 131 - 138 (1983)
- 36) HAMMERSCHMIDT, D. E., J. G. WHITE, P. R. CRADDOCK, H. S. JACOB:  
Corticosteroids inhibit complement-induced granu-  
locyte aggregation.  
J. Clin. Invest. 63: 798 - 803 (1979)
- 37) HAMMERSCHMIDT, D. E., L. D. HUDSON, L. J. WEAVER, P. R. CRADDOCK,  
H. S. JACOB:  
Association of complement activation and elevated  
plasma - C5a with adult respiratory distress  
syndrome.  
Lancet 1: 947 - 949 (1980)
- 38) HAYAKARI, M., Y. KONDO, H. IZUMI:  
A rapid and simple spectrophotometric assay of  
angiotensin-converting enzyme.  
Anal. Biochem. 84: 361 - 369 (1978)
- 39) HEINE, H.: Die initiale Granulozytose der Lunge nach  
Eintritt eines Schockereignisses.  
Med. Welt 32: 1352 - 1361 (1981)
- 40) HELMER, O. M.: Differentiation between two forms of angiotensin  
by means of spirally cut strips of rabbit aorta.  
Am. J. Physiol. 188: 571 - 577 (1957)
- 41) HEMPEL, F. G., C. J. LENFANT:  
Current and future research on adult respiratory  
distress syndrome.  
Semin. Respir. Med. 2: 165 - 171 (1981)
- 42) HENRY, J. N.: The effect of shock on pulmonary alveolar  
surfactant.  
J. Trauma 8: 756 - 770 (1968)
- 43) HERZOG, H., A. PERRUCHOUD:  
ARDS-Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen  
Eine Übersicht.  
Abteilung für Atemungskrankheiten Departement  
für Innere Medizin, Universitätsklinik Basel,  
Petersgraben 4, CH-4031 Basel/Schweiz

- 44) HOLLINGER, M. A., S. N. GIRI, S. W. PATWELL, J. E. ZUCKERMAN, A. B. GORIN, G. PARSONS:  
Effect of acute lung injury on angiotensin converting enzyme in serum, lung lavage, and effusate.  
Am. Rev. Respir. Dis. 121: 373 - 376 (1980)
- 45) HOLLINGER, M. A., S. W. PATWELL, J. E. ZUCKERMAN, A. B. GORIN, G. PARSONS, S. N. GIRI:  
Effect of paraquat on serum angiotensin converting enzyme.  
Am. Rev. Respir. Dis. 121: 795 - 798 (1980)
- 46) HOLLINGER, M. A.: Biochemical evidence of pulmonary endothelial cell injury after carbon tetrachloride administration in mice.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 222: 641 - 644 (1982)
- 47) HOLLINGER, M. A., C. A. DAVIS:  
Serum angiotensin-converting enzyme.  
Chest 83: 589 - 590 (1983a)
- 48) HOLLINGER, M. A.: Effect of endotoxin on mouse serum angiotensin-converting enzyme.  
Am. Rev. Respir. Dis. 127: 756 - 757 (1983b)
- 49) HOPEWELL, P. C., J. F. MURRAY:  
The adult respiratory distress syndrome.  
Ann. Rev. Med. 27: 343 - 356 (1976)
- 50) HOSEA, S., E. BROWN, C. HAMMER, M. FRANK:  
Role of complement activation in a model of adult respiratory distress syndrome.  
J. Clin. Invest. 66: 375 - 382 (1980)
- 51) HUGGINS, C. G., J. CORCORAN, J. S. GORDON, H. WAYNE HENRY, J. P. JOHN:  
Kinetics of the plasma and lung angiotensin I converting enzyme.  
Circ. Res. 26 und 27 (supplement): 93 - 101 (1970)
- 52) HURST, P. L., C. J. LOVELL-SMITH:  
Optimized assay for serum angiotensin-converting enzyme activity.  
Clin. Chem. 27: 2048 - 2052 (1981)
- 53) HYERS, T. M.: Pathogenesis of adult respiratory distress syndrome: current concepts.  
Semin. Respir. Med. 2: 104 - 107 (1981)
- 54) JACOB, H. S., P. R. CRADDOCK, D. E. HAMMERSCHMIDT, C. F. MOLDOW:  
Complement-induced granulocyte aggregation.  
N. Engl. J. Med. 302: 789 - 794 (1980)

- 55) JANOFF, A., R. WHITE, H. CARP, S. HAREL, R. DEARING, D. LEE:  
Lung injury induced by leukocytic proteases.  
Am. J. Pathol. 97: 111 - 135 (1979)
- 56) JOHNSON, A. R., E. G. ERDÖS:  
Metabolism of vasoactive peptides by human endothelial cells in culture.  
J. Clin. Invest. 59: 684 - 695 (1977)
- 57) JOHNSON, K. J., W. E. CHAPMAN, P. A. WARD:  
Immunopathology of the lung.  
Am. J. Pathol. 95: 795 - 844 (1979)
- 58) KASAHARA, Y., Y. ASHIHARA:  
Colorimetry of angiotensin-I converting enzyme activity in serum.  
Clin. Chem. 27: 1922 - 1925 (1981)
- 59) KATZENSTEIN, A. L., C. M. BLOOR, A. A. LEIBOW:  
Diffuse alveolar damage - the role of oxygen, shock and related factors.  
Am. J. Pathol. 85: 210 - 228 (1976)
- 60) KIMBROUGH, R. D., T. B. GAINES:  
Toxicity of paraquat to rats and its effect on rat lungs.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 17: 679 - 690 (1970)
- 61) KRIEGER, B., L. CASEY, J. KOHLER, C. RICE, P. SZIDON:  
Decreased angiotensin converting enzyme in septic adult respiratory distress syndrome.  
Circulation 62 (supplement): 502 (1980)
- 62) LAZO, J. S., J. D. CATRAVAS, C. N. GILLIS:  
Reduction in rabbit serum and pulmonary angiotensin converting enzyme activity after subacute bleomycin treatment.  
Biochem. Pharmacol. 30: 2577 - 2584 (1981)
- 63) LENTZ, K. E., L. T. SKEGGS, K. R. WOODS, J. R. KAHN, N. P. SHUMWAY:  
The amino acid composition of hypertensin II and its biochemical relationship to hypertensin I.  
J. Exp. Med. 104: 183 - 191 (1956)
- 64) LIEBERMAN, J.:  
Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sacoidosis.  
Am. J. Med. 59: 365 - 372 (1975)
- 65) LIEBERMAN, J., BEUTLER, E.:  
Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in gaucher's disease.  
N. Engl. J. Med. 294: 1442 - 1444 (1976)

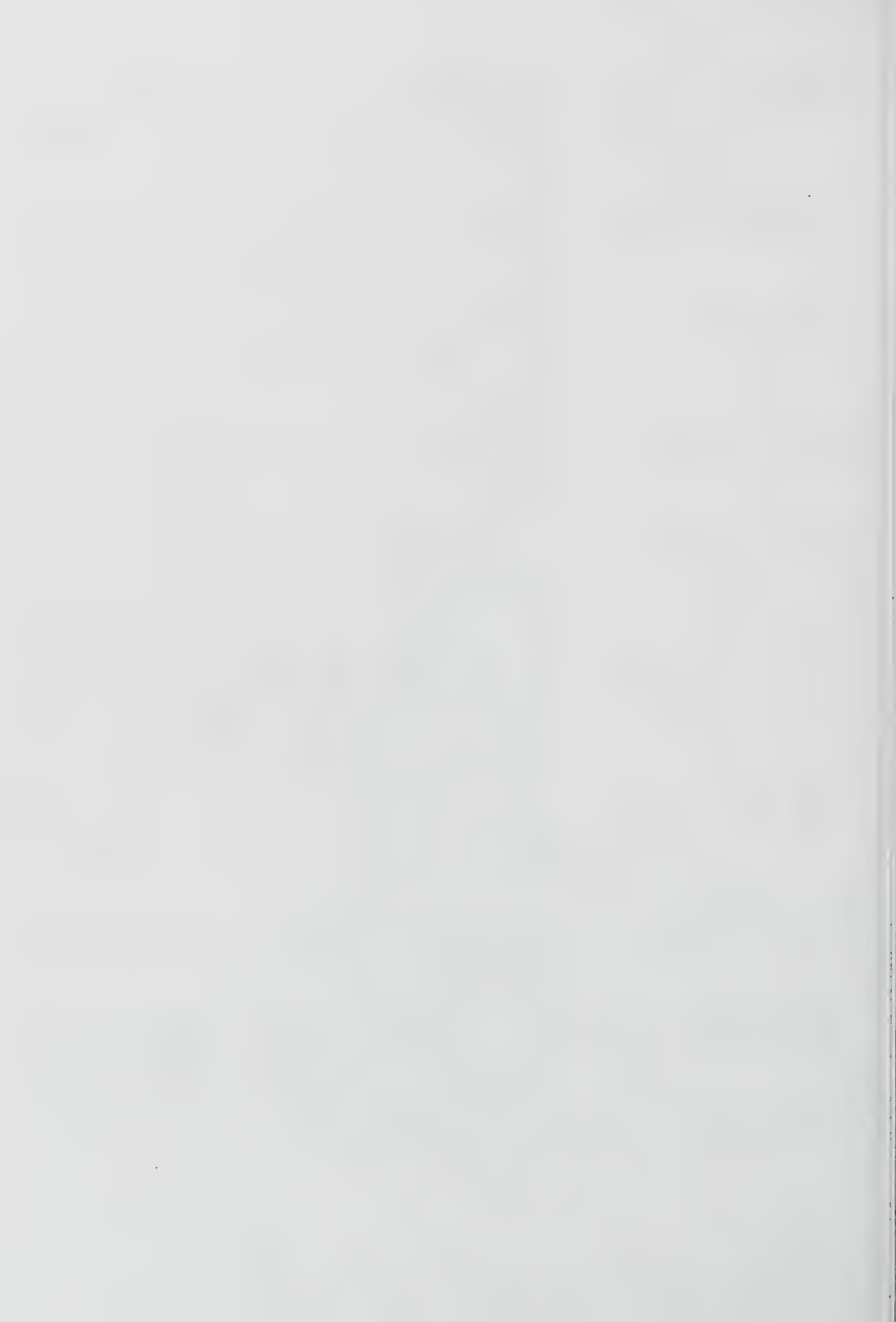
- 66) MÜLLER, W., H. UHL, H. STEPPLING, J. LORENZ, R. RUBIN, V. SCHULZ:  
ACE-Serumspiegel in Korrelation zum klinischen Verlauf der Sarkoidose.  
Prax. Klin. Pneumol. 37: 553 - 556 (1983)
- 67) NEWMAN, R. A., P. J. KIMBERLY, J. A. STEWART, J. KELLEY:  
Assessment of bleomycin lung toxicity using angiotensin-converting enzyme in pulmonary lavage.  
Cancer Research40: 3621 - 3626 (1980)
- 68) NG, K.K., J. R. VANE:  
Conversion of angiotensin I to angiotensin II.  
Nature 216: 762 - 766 (1967)
- 69) NG, K.K., J. R. VANE:  
Fate of angiotensin I in the circulation.  
Nature 218: 144 - 150 (1968)
- 70) NUNN, J. F.:  
Applied respiratory Physiology.  
2. Auflage, p. 392, Butterworth, London (1977)
- 71) OPARIL, S., G. W. TREGEAR, T. KOERNER, B. A. BARNES, E. HABER:  
Mechanism of pulmonary conversion of angiotensin I to angiotensin II in the dog.  
Circ. Res. 39: 682 - 690 (1971)
- 72) OPARIL, S., J. LOW, T. J. KOERNER:  
Altered angiotensin I conversion in pulmonary disease.  
Clin. Sci. (8 Mol. Med.) 51: 537 - 543 (1976)
- 73) PAGE, R. C.:  
The macrophage as a secretory cell.  
Int. Rev. Cytol. 52: 119 - 157 (1978)
- 74) PERRUCHOUD, A., C. KOPP, H. HERZOG:  
Klinik und Therapie der Schocklunge.  
Intensivmedizin 14: 274 - 283 (1977)
- 75) PETTY, T. L.:  
Adult respiratory distress syndrome: historical perspective and definition.  
Sem. Resp. Med. 2: 99 - 103 (1981)
- 76) PIQUILLOU, Y., A. REINHARZ, M. ROTH:  
Studies on the angiotensin converting enzyme with different substrates.  
Biochim. et Biophys. Acta 206: 136 - 142 (1970)
- 77) PONTOPPIDAN, H., B. GEFFIN, E. LOWENSTEIN:  
Acute respiratory failure in the adult.  
N. Engl. J. Med. 287: 690 - 698, 743 - 753, 799 - 806 (1972)

- 78) PRATT, P. C.: Pathology of 'adult respiratory distress syndrome: implications regarding therapy.  
Semin. Respir. Med. 4: 79 - 85 (1982)
- 79) REDL, H., G. SCHLAG:  
Das "Lung converting enzyme" als möglicher Zellmarker in Verbindung mit strukturellen Veränderungen der Lunge im hypovolämisch-traumatischen Schock.  
Anaesthesist 29: 552 - 558 (1980)
- 80) ROHRBACH, M. S., R. A. DEREMEE:  
Serum angiotensin converting enzyme activity in sarcoidosis as measured by a simple radio-chemical assay.  
Am. Rev. Respir. Dis. 119: 761 - 767 (1979)
- 81) ROTH, R. A., K. B. WALLACE, R. H. ALPER, M. D. BAILIE:  
Effect of paraquat treatment of rats on disposition of 5-hydroxytryptamine and angiotensin I by perfused lung.  
Biochem. Pharmacol. 28: 2349 - 2355 (1979)
- 82) RYAN, J. W., U. SMITH, R. S. NIEMEYER:  
Angiotensin I: metabolism by plasma membrane of lung.  
Science 176: 64 - 66 (1972)
- 83) RYAN, J. W., U. S. RYAN, D. R. SCHULTZ, C. WHITAKER, A. CHUNG:  
Subcellular localization of pulmonary angiotensin-converting enzyme (kininase II).  
Biochem. J. 146: 497 - 499 (1975)
- 84) RYAN, J. W., A. CHUNG, C. AMMONS, M. L. CARLTON:  
A simple radioassay for angiotensin-converting enzyme.  
Biochem. J. 167: 501 - 504 (1977)
- 85) RYAN, U. S., J. W. RYAN, C. WHITAKER, A. CHIU:  
Localization of angiotensin converting enzyme (kininase II). II. Immunocytochemistry and immunofluorescence.  
Tissue Cell 8: 125 - 145 (1976)
- 86) RYAN, U. S., E. CLEMENTS, D. HABLSTON, J. W. RYAN:  
Isolation and culture of pulmonary artery endothelial cells.  
Tissue Cell 10: 535 - 554 (1978)
- 87) SACKS, T., C. F. MOLDOW, P. R. CRADDOCK, T. K. BOWERS, H. S. JACOB:  
Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes.  
J. Clin. Invest. 61: 1161 - 1167 (1978)

- 88) SANDER, G. E., C. G. HUGGINS:  
Subcellular localization of angiotensin I converting enzyme in rabbit lung.  
Nature 230: 27 - 29 (1971)
- 89) SCHLAG, G., H. REDL:  
Die Leukostase in der Lunge beim hypovolämisch-traumatischen Schock.  
Anaesthesist 29: 606 - 612 (1980)
- 90) SCHNEIDER, R. C., W. M. ZAPOL, A. C. CARVALHO:  
Platelet consumption and sequestration in severe acute respiratory failure.  
Am. Rev. Respir. Dis. 122: 445 - 451 (1980)
- 91) SCHULZ, V., H. P. SCHUSTER:  
Akute respiratorische Insuffizienz, Beatmung.  
in: Interne Intensivmedizin,  
Herausgeber: P. Schölmerich, H.-P. Schuster,  
H. Schönborn, P. P. Baum  
Thieme-Verlag, Stuttgart, New York  
p. 230 - 303, 2. Auflage (1980)
- 92) SEDLACEK, H. H.: Pathophysiological aspects of immune complex diseases.  
Klin. Wschr. 58: 593 - 605 (1980)
- 93) SHAW, J. O., P. M. HENSON, J. HENSON, R. O. WEBSTER:  
Lung inflammation induced by complement-derived chemotactic fragments in the alveolus.  
Lab. Invest. 42: 547 - 558 (1980)
- 94) SHIHABI, Z. K., J. SCARO:  
Liquid-chromatographic assay of angiotensin-converting enzyme in serum.  
Clin. Chem. 27: 1669 - 1671 (1981)
- 95) SILVERSTEIN, E., J. FRIEDLAND, H. LYONS, M. KITT:  
Serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis.  
Clin. Res. 23: 352A (1975)
- 96) SILVERSTEIN, E., J. FRIEDLAND:  
Elevated serum and spleen angiotensin converting enzyme and serum lysozyme in gaucher's disease.  
Clin. Chim. Acta 74: 21 - 25 (1977)
- 97) SKEGGS, L. T., W. H. MARSH, J. R. KAHN, N. P. SHUMWAY:  
The existence of two forms of hypertensin.  
J. Exp. Med. 99: 275 - 282 (1954)
- 98) SKEGGS, L. T., J. R. KAHN, N. P. SHUMWAY:  
The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme.  
J. Exp. Med. 103: 295 - 299 (1956)

- 99) STALCUP, S. A., J. S. LIPSET, J. M. WOAN, P. LEUENBERGER, R. B. MELLINS:  
Inhibition of angiotensin converting enzyme activity in cultured endothelial cells by hypoxia. *J. Clin. Invest.* 63: 966 - 976 (1979)
- 100) STAUB, N. C.: Pulmonary edema due to increased microvascular permeability to fluid and protein. *Circ. Res.* 43: 143 - 151 (1978)
- 101) STEPPLING, H., M. REUSS, W. MÜLLER, V. SCHULZ:  
Angiotensin converting enzyme (ACE), a prognostic parameter in adult respiratory distress syndrome (ARDS)?  
*Intensive Care Med.* 9: 105 (abstract) (1983)
- 102) STEPPLING, H., S. BRAUN, V. SCHULZ:  
Der Stellenwert der ACE-Serumaktivität als prognostischer Parameter bei akutem Lungenversagen (ARDS).  
*Prax. Klin. Pneumol.* 38: 140 - 144 (1984)
- 103) STEPPLING, H., S. BRAUN, M. NINK:  
Angiotensin-converting enzyme bei Adult respiratory distress syndrome.  
*Schweiz. Med. Wschr.* 115: 202 - 205 (1985)
- 104) STEPPLING, H., J. MÜLLER-QUERNHEIM:  
Untersuchungen zum oxidativen Metabolismus von Makrophagen und polymorphkernigen Granulozyten bei ARDS.  
*Prax. Klin. Pneumol.* 39 (im Druck): (1985)
- 105) STUDDY, P. R., R. LAPWORTH, R. BIRD:  
Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance - a review.  
*Am. Pathol.* 56: 448 - 457 (1983)
- 106) TILL, G. O., K. J. JOHNSON, R. KUNKEL, P. A. WARD:  
Intravascular activation of complement and acute lung injury.  
*J. Clin. Invest.* 69: 1126 - 1135 (1982)
- 107) UHL, H.: Das Serum Angiotensin-converting Enzym als klinisch-chemischer Parameter bei Diagnose und Verlauf der Sarkoidose.  
Inauguraldissertation Mainz (1983)
- 108) VATS, T. S., A. MOLTENI, L. MATTIOLI, R. E. SOBONYA, R. F. BARTH:  
Effects of bleomycin on serum and lung angiotensin-1 converting enzyme (AlCE) activity in the mouse.  
*Fed. Proc.* 36: 4330 (abstract) (1977)

- 109) VATS, T. S., A. MOLteni, L. MATTIOLI, D. SOBONYA, R. F. BARTH:  
Effects of chronic bleomycin administration on serum and lung angiotensin I converting enzyme in mice.  
Fed. Proc. 38: 3871 (abstract) (1979)
- 110) WEINREB, R. N., R. BARTH, S. J. KIMURA:  
Limited gallium scans and angiotensin converting enzyme in granulomatous uveitis.  
Ophth. 87: 202 - 209 (1980)
- 111) WOLFF, G., R. KELLER, P. M. SUTER:  
ARDS - Akutes Atemnot Syndrom des Erwachsenen. Mit Beiträgen von H. Bachofen ...  
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)
- 112) YANG, H. Y., E. G. ERDÖS, T. A. JENSSEN, Y. LEVIN:  
Characterization of an angiotensin I converting enzyme.  
Fed. Proc. 29: 200 (abstract) (1970)
- 113) ZAPOL, W. M., M. T. SNIDER, R. C. SCHNEIDER:  
Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure.  
Anesthesiology 46: 272 - 285 (1977)
- 114) ZAPOL, W. M., M. T. SNIDER, J. D. HILL, R. J. FALLAT, R. H. BARTLETT, H. EDMUNDS, A. H. MORRIS, A. N. THOMAS, H. J. PROCTOR, P. A. DRINKER, P. C. PRATT, A. BAGNIEWSKI, R. G. MILLER:  
Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure.  
J. Am. Med. Assoc. 242: 2193 - 2196 (1979)
- 115) ZEHR, J. E., J. A. HASBARGEN, K. D. KURZ:  
Reflex suppression of renin secretion during distension of cardiopulmonary receptors in dogs.  
Circ. Res. 38: 232 - 239 (1976)
- 116) ZIMMERMAN, G. A., A. H. MORRIS, M. CENGIZ:  
Cardiovascular alterations in the adult respiratory distress syndrome.  
Am. J. Med. 73: 25 - 34 (1982)
- 117) ZIMMERMAN, G. A., A. D. RENZETTI, H. R. HILL:  
Functional and metabolic activity of granulocytes from patients with adult respiratory distress syndrome.  
Am. Rev. Respir. Dis. 127: 290 - 300 (1983)



An dieser Stelle sei es mir erlaubt, Herrn Prof. Dr. V. Schulz sowie Herrn Dr. H. Stepling für die Überlassung des Themas zu danken.

Für viele wertvolle Hinweise und für die Unterstützung auf dem Gebiet der klinisch-chemischen Methodik danke ich Frau Lauth.

Herrn Dr. L. S. Weilemann und den anderen ärztlichen Mitarbeitern der Intensivstation danke ich für das großzügige Entgegenkommen bei der Bereitstellung des entsprechenden Patientengutes.

Letztlich gilt mein Dank den Damen und Herren der Intensivstation der II. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Mainz, die mir bei der Beschaffung der Blutproben und den Messungen am Patienten behilflich waren.



Stefan Heinrich Georg Braun

Am 16. Februar 1956 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Walter Braun und dessen Ehefrau Magda Braun, geb. Schärf, in Worms geboren.

Nach Besuch von Grundschule und Gymnasium bestand ich im Jahre 1978 das Abitur.

Im Sommersemester 1979 begann ich an der Johannes-Gutenberg-Universität mein Studium der Medizin.

Nach dem 4. Semester bestand ich am 24. März 1981 die ärztliche Vorprüfung, nach dem 6. Semester am 25. März 1982 den ersten Abschnitt, nach dem 10. Semester am 20. März 1984 den zweiten Abschnitt und im April 1985 nach dem Praktischen Jahr den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 3. Mai 1985.

Seit dem 1. Dezember 1985 arbeite ich als Assistenzarzt in der Urologischen Klinik des Stadtkrankenhauses Koblenz, Chefarzt Dr. med. H. Sparwasser.









